

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [617:616—002.3]—085.281

*В. П. Яковлев, А. А. Алексеев, Л. А. Блатун, М. Г. Крутиков,
Г. Н. Изотова, Л. В. Елагина, Л. С. Пучкова*

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИКЛАВА У БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН, Москва



ЯКОВЛЕВ ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ — доктор медицинских наук профессор руководитель лаборатории микробиологии, иммунологии и клинической фармакологии Института хирургии им. А. В. Вишневского Российской Академии медицинских наук, г. Москва. Автор более 250 научных работ, в том числе нескольких монографий. Область научных исследований — экспериментальная и клиническая химиотерапия бактериальных инфекций, фармакокинетика антибактериальных препаратов, клиническая фармакология.

Лечение раневой инфекции до настоящего времени является трудной и не всегда успешно решаемой задачей. В комплексной терапии гнойных процессов ведущее место в последние 15—20 лет занимали аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины. Благодаря их высокой эффективности удалось значительно улучшить результаты лечения различных групп больных с хирургической инфекцией, в том числе и с хирургическим сепсисом. Однако вследствие нарастающей устойчивости возбудителей инфекции клиническая значимость таких антибиотиков, как ампициллин, оксациллин, карбенициллин, в последние годы значительно снизилась. Такая же тенденция отмечается в отношении других антибиотиков, в частности новых препаратов из группы цефалоспоринов. Учитывая, что основной причиной развития резистентности у микроорганизмов является продукция ими бета-лактамаз, разрушающих бета-лактамы антибиотиков, во всем мире идет интенсивный поиск новых препаратов, стабильных к действию этих ферментов. Наряду с этим, в послед-

ние годы появилась новая группа препаратов, ингибиторов бета-лактамаз, применение которых с известными антибиотиками (ампициллин, амоксициллин) существенно расширяет возможности последних.

Одним из таких препаратов, разработанных фирмой «ЛЕК», Любляна (Словения), является Амоксиклав, состоящий из полусинтетического пенициллина широкого спектра антибактериального действия — амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз — клавулановой кислоты.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости Амоксиклава при лечении больных с гнойными ранами мягких тканей и с ожоговой травмой, находящихся на излечении в отделении ран и раневой инфекции и отделении термических поражений Института хирургии им. А. В. Вишневского Российской Академии медицинских наук.

Всего обследовано 66 больных. Из 41 больного с раневой инфекцией с учетом результатов выделенной микрофлоры и ее чувствительности

Таблица 1

Распределение больных по клиническим группам

Клинические группы	Число больных
Гнойные раны мягких тканей после хирургического лечения флегмон, абсцессов, маститов, нагноившихся атером и т. д.	8
Обширные посттравматические раны мягких тканей	8
Трофические язвы	6
Ожоговые раны	5
Всего...	27

к антибактериальным препаратам, особенностей раневого процесса, тяжести его течения осталась группа, состоящая из 22 больных, у которых оценивали эффективность Амоксиклава.

Из 25 больных с ожоговой инфекцией 20 не были включены в исследование, так как у них выделялась резистентная к Амоксиклаву микрофлора или они имели обширные площади поражения (до 70 % поверхности тела) с площадью глубоких ожогов до 40 % (ранее проведенные исследования показали низкую эффективность таблетированных форм антибактериальных препаратов у ожоговых больных с площадью глубокого поражения более 20 %).

Таким образом, в окончательную группу изучения эффективности Амоксиклава вошли 27 больных (22 с раневой инфекцией, 5 с ожоговой инфекцией).

У всех больных кроме клинического обследования проводились анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови на содержание билирубина, сахара и трансаминаз. На протяжении периода лечения выполнялись контрольные бактериологические исследования качественного и количественного состава микрофлоры ран, по показаниям — крови, мокроты, мочи. В случае необходимости назначались дополнительные методы исследования (рентгенологическое и ультразвуковое исследование и др.).

Распределение больных по нозологическим формам заболевания представлено в табл. 1.

У всех наблюдаемых больных гнойный процесс был локальным, без признаков его генерализации. Площадь ожоговых ран не превышала 20 %. Клиническое течение раневого процесса во всех случаях расценивалось как удовлетворительное. Только у 4 из них на фоне основного заболевания была диагностирована пневмония, у 3 — токсический пиелонефрит.

Бактериологические исследования, проведенные до лечения, показали, что у больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей преобладают стафилококки. У остальных больных исходной была грамотрицательная микрофлора — ча-

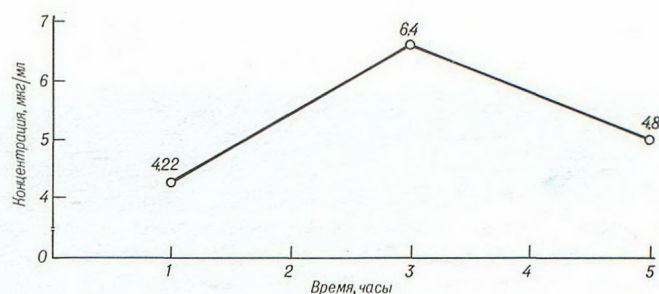


Рис. 1. Концентрация Амоксиклава в сыворотке крови больных с раневой инфекцией после однократного приема внутрь 500 мг

ще различные штаммы протей. Однако количество микробов в 1 г ткани раны во всех клинических случаях не превышало 10^4 – 10^5 после хирургической обработки гнойного очага. Примерно такое же количество микробов обнаруживалось и в 1 мл мокроты или мочи. Амоксилав применяли в таблетках в суточной дозе 1,5 г в течение 7–16 дней.

Амоксилав использовали с целью купирования клиники острого гнойного процесса у 11 больных, пиелонефрита — у 3 больных и пневмонии — у 4 больных. У остальных 9 больных препарат применяли с целью предупреждения гнойных осложнений на завершающем этапе лечения раневого процесса (наложение швов на рану, выполнение аутодермопластики).

В процессе лечения у 11 больных с раневой инфекцией изучена фармакокинетика Амоксиклава после однократного приема внутрь в дозе 500 мг. Установлено, что препарат быстро всасывается в кровь, достигая к 1-му часу концентрации, составляющей в среднем 4,22 мкг/мл (рис. 1). Средняя концентрация в сыворотке крови через 3 часа равнялась 6,4 мкг/мл, через 5 часов — 4,8 мкг/мл. Изучение концентрации Амоксиклава в различных тканях, полученных во время оперативного вмешательства (рис. 2), показало, что в подкожной

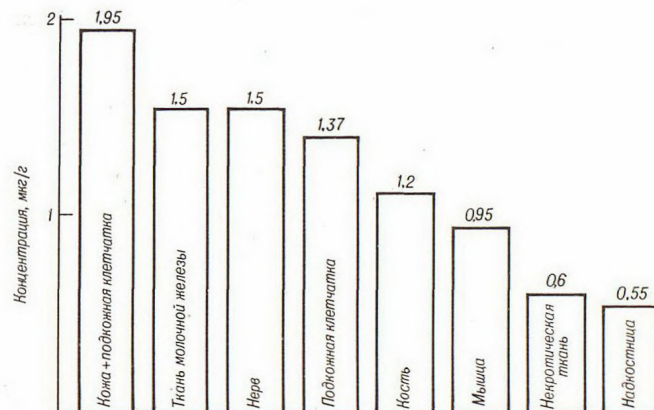


Рис. 2. Концентрация Амоксиклава в тканях оперированных больных после однократного приема внутрь 500 мг

Таблица 2

Клиническая эффективность Амоксиклава

Группы больных	Число больных	Выздоровление	Улучшение
Гнойные раны мягких тканей, трофические язвы	22	20 (91 %)	2 (9 %)
Ожоговые раны	5	5 (100 %)	—
Всего...	27	25 (92,6 %)	2 (7,4 %)

клетчатке она составляла в среднем 1,37 мкг/г, в коже (вместе с подкожной клетчаткой) — 1,95 мкг/г, в мышце — 0,95 мкг/г, в кости — 1,2 мкг/г, в надкостнице — 0,55 мкг/г, в нерве — 1,5 мкг/г, в ткани молочной железы — 1,5 мкг/г, в некротической ткани — 0,6 мкг/г. Концентрационный градиент (отношение концентрации препарата в тканях к концентрации в сыворотке крови) для большинства изученных тканей составлял около 20 %. Для некротической ткани этот показатель равнялся 11 %. При курсовом применении концентрации Амоксиклава в моче составляли 255—950 мкг/мл.

Результаты лечения больных Амоксиклавом представлены в табл. 2. Как видно из представленной таблицы, положительный эффект лечения Амоксиклавом достигнут у большинства больных. Клинически это подтверждалось стойкой нормализацией температуры на 3—4-е сутки лечения, улучшением общего состояния больных. Нормализовалась формула крови, исчезал сдвиг формулы крови влево, отчетливо снижалось количество лейкоцитов, СОЭ. При бактериологическом исследовании наблюдалась элиминация микрофлоры из мокроты и мочи; в раневом отделяемом у 5 больных количество микробов не превышало уровня 10—100 микробных тел в 1 г ткани раны, а в остальных случаях микрофлора не выявлялась. На 7—10-е сутки лечения Амоксиклавом полностью регрессировали признаки токсического пиелонефрита, пневмонии, что позволило успешно продолжить хирургическое лечение раневого процесса.

У ожоговых больных также нормализовалась температура тела, до нормальных показателей снижалось число лейкоцитов в крови. Наблюдалось очищение ожоговых ран от гнойного отделяемого. У 2 больных отмечалось самостоятельное заживление ран, у остальных состояние позволило выполнить аутодермопластику.

Переносимость Амоксиклава у всех больных была хорошей. Только в одном случае после приема перед операцией одной таблетки препарата через пять часов появилась интенсивная гиперемия тела. Однако определение индекса лекарственной

Таблица 3

Показатели гуморальных факторов неспецифической защиты организма у больных с раневой инфекцией после приема Амоксиклава

Показатели (нормальные величины)	До приема препарата	Через 5 часов после приема препарата
Антигеноспецифические макромолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (2,5—4,6 г/л)	9,5±0,7	11,6±0,78
Сывороточный лизоцим (0,5—1,5 мг %)	0,9±0,03	0,85±0,14
Бета-лизины (34,6±2,6 %)	63,1±6,5	44,9±5,4
Альфа-1-антитрипсин (1,51±0,07 г/л)	2,6±0,09	2,7±0,09
Церулоплазмин (23—50 мг %)	94,3±8,2	95,8±13,1
IgE (34,6±5,2 кЕ/л)	9,3±3,3	43,3±11,1
IgG (800—1800 мг %)	8662,7±124,8	9336,4±99,3
IgA (90—450 мг %)	811,2±66,2	848,8±63,0
IgM (60—250 мг %)	354,5±40,9	435,3±71,4

чувствительности по С. М. Демьяненко показало, что он был таким же, как и у других больных без аллергии. При дополнительном изучении анамнеза было выявлено, что у больной имеется непереносимость некоторых анестетиков, в частности у нее аналогичная реакция наблюдалась ранее на введение кетамина. Дополнительные исследования с кетамином свидетельствовали о повышенной чувствительности больной к этому препарату. Учитывая анамнестические данные и результаты определения индекса лекарственной чувствительности, считали возможным продолжить лечение больной Амоксиклавом на протяжении 7 суток.

Каких-либо клинических или лабораторных признаков, указывающих на токсическое действие Амоксиклава на функцию печени или почек не выявлено.

Амоксилав при однократном применении существенно не влиял на количественные показатели гуморальных факторов неспецифической защиты организма у 11 больных с раневой инфекцией (табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования показали высокую эффективность Амоксиклава при лечении больных с раневой и ожоговой инфекцией с хорошей его переносимостью. Несомненно, препарат найдет широкое применение при лечении различных инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к Амоксиклаву, а благодаря клавулановой кислоте — и некоторыми устойчивыми к этому антибиотику микробами. Вместе с тем, применение Амоксиклава имеет определенные ограничения. Так, едва ли препарат следует применять в качестве единственного средства при эмпирической химиотерапии, так как его спектр антибактериальной активности не охва-

тывает некоторые клинически значимые микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *Serratia* и др.). При тяжелых гнойных инфекциях (раневая, ожоговая), часто вызываемых множественнорезистентными штаммами микробов, нередко находящихся в ассоциациях, подбор больных для назначения препарата бывает весьма затруднен из-за тяжести процесса или в связи с устойчивостью микрофлоры. Так, в наших исследованиях только около 40 % из обследованных больных имели показания для назначения Амоксиклава. Часть больных не была включена в исследования из-за

тяжести заболевания, требующего парентерального применения антибиотиков, другая часть — из-за устойчивости выделенной микрофлоры. Например, из 86 полученных от больных штаммов микроорганизмов были чувствительны к амоксиклаву только 30 (34,9 %), в том числе 22 (50 %) из 44 грамположительных и 8 (19 %) из 42 грамотрицательных микробов, включая все 24 штамма *P. aeruginosa*. При назначении Амоксиклава по показаниям, при наличии чувствительной к нему микрофлоры, препарат оказывает хороший клинический и бактериологический эффект.

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.126—002—022—085.281

*А. А. Демин, В. П. Дробышева, А. С. Мильто, О. В. Кравченко,
В. А. Иванова*

ПРИМЕНЕНИЕ АМОКСИКЛАВА В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Новосибирский медицинский институт, 10-я городская больница

АЛЕКСАНДР АРИСТАРХОВИЧ ДЕМИН — профессор зав. кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного ф-та Новосибирского медицинского института. Окончил Новосибирский мединститут в 1970 г. Докторская диссертация, посвященная клиническому изучению новых терапевтических подходов при некоторых внутренних заболеваниях, защищена в 1981 г. Автор более 240 научных работ по современным аспектам внутренней медицины (кардиология, ревматология, гематология, инфекционные болезни, клиническая фармакология и химиотерапия) в ведущих отечественных и зарубежных медицинских изданиях. Автор монографии «Бактериальные эндокардиты» (1978). Член Правления научных обществ кардиологов, ревматологов, нефрологов, клин. фармакологов. Член Редакционного совета журнала «Клиническая медицина». Гостевой профессор клиники Мэйо, США (1990—1991 гг.).



Высокая терапевтическая активность первых антибиотиков (пенициллина и стрептомицина) определила интерес к поиску новых, еще более эффективных препаратов антибактериального действия. Если в начале 40-х годов было известно 2—3 антибиотика, то в настоящее время в медици-

не используется около ста антибиотиков и много лекарственных форм на их основе.

Группа антибиотиков весьма обширна. Широкое применение в клинической практике по-прежнему находят пенициллины, особенно препараты последних генераций. Акцент делается на создание