

кислоты в мире. Проект послужил стимулом к проведению углубленных исследований в области новых ингибиторов бета-лактамаз. Сейчас для фирмы «ЛЕК» это одно из важнейших направлений научно-исследовательской работы. Исследования проводятся прежде всего на молекулярном уровне: изучение структуры и активности соединений основывается на использовании новейших достижений в экспериментальной технике и компьютерном обеспечении.

Помимо разработки и внедрения проекта по клавулановой кислоте в области антибиотиков был проведен ряд исследований, может быть, не таких объемных, но важных для реализации новых планов.

В 1991 году мы начали производство антибиотика ванкомицин. В настоящий момент уже освоено производство субстанции, а готовую лекарствен-

ную форму мы планируем в 1992 году продвигать на рынок. В 1991 году мы начали реализацию на рынке цефтриаксона (в виде препарата Лендацин[®]). Начало производства активной субстанции (синтез) запланировано на 1992 год.

Хотелось бы в заключение упомянуть еще и имипенем (Конет[®]), который мы предлагаем вместе с нашим многолетним лицензионным партнером фирмой MSD (препарат является одним из лучших в своей группе), и цефпирамид (Тамицин[®]) — цефалоспориновый антибиотик с очень интересным спектром противомикробного действия. Мы ожидаем, что производство активной субстанции будет начато в 1992 году и тогда же препарат появится на рынке.

Надеемся, что нам удалось достаточно исчерпывающе представить значение и место антибиотиков в производственной программе «ЛЕК».

УДК 615.355:577.152

ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ: ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ИЗВЕСТНЫМ И ПРОВЕРЕННЫМ АНТИБИОТИКАМ ПОБЕДУ НАД ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНФЕКЦИИ

Бета-лактам-амидогидролазы, или бета-лактамазы, — это ферменты, служащие катализатором гидролиза бета-лактамного кольца пенициллинов и цефалоспоринов, предотвращающие таким образом их антибиотическое действие на микроорганизмы. Бета-лактамазы являются продуктом жизнедеятельности большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий, а одновременно и наиболее частой причиной развития устойчивости микроорганизмов. До настоящего времени идентифицировано около 80 различных бета-лактамаз, которые характеризуются не только различной молекулярной структурой, но и разными фармакокинетическими свойствами, генетическим происхождением и способами воздействия на субстрат (табл.). Бета-лактамазы обнаруживаются в качестве экзоэнзимов в стафилококках и в периплазматическом пространстве аэробных и анаэробных грамотрицательных штаммов бактерий. Richmond и Sykes распределили их по пяти группам в зависимости от генетического происхождения и субстрата, на который они действуют.

Значительный прогресс в борьбе с бактериальной устойчивостью был достигнут в результате открытия ингибиторов энзимов — соединений, не обладающих значительным противомикробным действием, но предотвращающих действие боль-

шого числа бета-лактамаз и тем самым обеспечивающих действие антибиотиков на патогенные микроорганизмы. Так, в 1976 году были открыты клавулановая кислота, 6-бета-бромопенициллиновая кислота и оливановая кислота.

Клавулановая кислота — это продукт метаболизма актиномицеты *Streptomyces clavuligerus*, ее молекулярная структура в значительной мере подобна структуре пенициллинов и цефалоспоринов.

Клавулановая кислота зарекомендовала себя как отличный ингибитор бета-лактамаз типов II, III, IV и V по Richmond, а на бета-лактамазы типа I, которые продуцируются штаммами *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* и *Pseudomonas*, она не действует. Механизм действия клавулановой кислоты на молекулярном уровне очень сложен. Клавулановая кислота обладает большим афинитетом к бета-лактамазам по сравнению с антибиотиками, она образует с ферментами стабильные неактивные комплексы и таким образом предотвращает разрушение антибиотиков.

Применение клавулановой кислоты в сочетании с известными и хорошо зарекомендовавшими себя антибиотиками, такими как пенициллин G и ампициллин или амоксициллин, которым в последнее время грозила опасность потерять свою терапевтическую эффективность из-за роста бактериальной устойчивости, обеспечивает

Микроорганизм (число исследованных штаммов)	Антибиотик	МПК интервал	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Staphylococcus aureus (102)	АМОКС	2—>128	16	128
	АМОКС/КЛ	0,5—64	2	2
Escherichia coli (163)	АМОКС	64—>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	4—128	16	64
Klebsiella spp. (117)	АМОКС	32—>128	>128	128
	АМОКС/КЛ	2—64	4	16
Enterobacter spp. (29)	АМОКС	16—>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	4—128	64	128
Citrobacter spp. (8)	АМОКС	64—>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	4—128	16	128
Serratia spp. (15)	АМОКС	128—>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	128—>128	>128	>128
Proteus mirabilis (20)	АМОКС	32—>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	1—16	8	16
Proteus vulgaris (26)	АМОКС	64—>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	2—8	4	8
Proteus morganii (44)	АМОКС	64—>128	128	>128
	АМОКС/КЛ	64—128	128	128
Proteus rettgeri (1)	АМОКС	>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	32	32	32
Providencia spp. (5)	АМОКС	>128	>128	>128
	АМОКС/КЛ	64—>128	128	>128
Haemophilus spp. (40)	АМОКС	2—>128	8	32
	АМОКС/КЛ	0,5—8	1	2

Примечание. Значения МПК выражены в мг/л среды. АМОКС — амоксициллин, АМОКС/КЛ — амоксициллин+клавулановая кислота.

этим препаратам место победителя над возбудителями инфекций.

2. Van Landuyt H. W., Pykavet M., Lambert A. M. Comparative activity of BRL 25.000 with amoxycillin against resistant clinical isolates // J. Antimicrob. Chemother.— 1981.— Vol. 7.— P. 65.

ЛИТЕРАТУРА

1. Münch R. Die β -Laktamase-Inhibitoren und ihre klinische Bedeutung // Infection.— 1981.— Bd 9, N 3.— S. 144.

УДК 615.33:577.182

Эма Мушич

ВОЗРОЖДЕНИЕ АМОКСИЦИЛЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Амоксиклав в лечении респираторных инфекций

Университетский институт легочных болезней и туберкулеза, Гольник; Университетский клинический центр, Любляна

Открытие новых антибиотиков, точнее, соединений, ингибирующих бактериальные бета-лактамазы, дало новые возможности лечения респираторных инфекций ампициллином и амоксициллином. Ампициллин и амоксициллин долгие годы были основными препаратами для лечения инфекций дыхательных путей. Многолетнее и слишком частое назначение этих препаратов при хроническом бронхите в 60-е и 70-е годы привело к тому, что у наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей развилась

резистентность. Возникшая таким образом резистентность, как правило, ферментного типа.

Бактерии продуцируют ферменты — бета-лактамазы, способные инактивировать бета-лактамы антибиотиков. Генетическая информация передается плазмидами, и часто резистентность оказывается перекрестной для нескольких антибиотиков сразу.

Особенно склонны к развитию резистентности энзимного типа многочисленные грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции органов