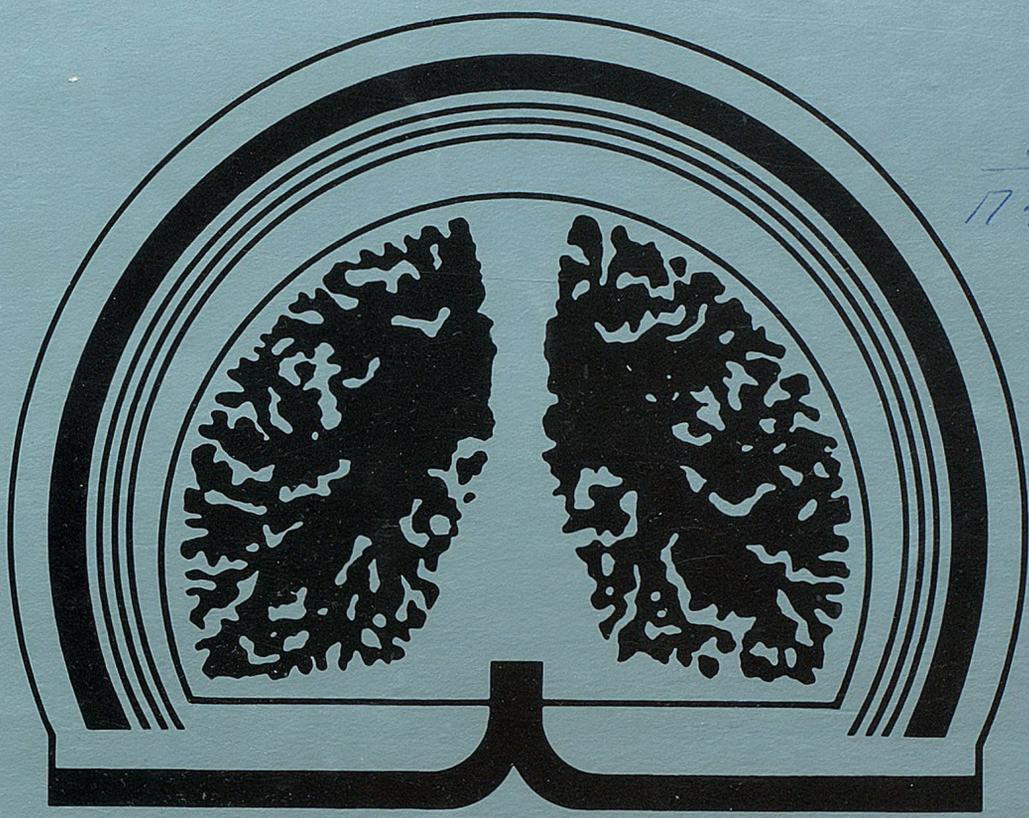


22 318 2

ISSN 0135-5449

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2
1747983

приложение 1'92

Издание (Серия)

1992

№ 1

1992

2

проверенная надежность пенициллинов

Амоксиклав®

(амоксциллин + клавулановая кислота)

Новое приобретение в лечении антибиотиками — **клавулановая кислота**, конкурирующий необратимый ингибитор бета-лактамаз, расширяет спектр действия надежного широкоизвестного антибиотика амоксициллина.



- широкий спектр антибактериальной активности
 - применяется пациентами всех возрастов
 - хорошо и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте
- приема**

Показания: Бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых путей, инфекции в гинекологии, инфекции тканей, инфекции желудочно-кишечного тракта.

Противопоказания: Сверхчувствительность к компонентам препарата, мононуклеоз, лимфоидный лейкоз.

Побочные действия: Побочные действия слабые, проявляются в кожных реакциях и желудочно-кишечных расстройствах при применении лекарства с пищей.

Дозировка и способ применения

Взрослые: 1/2 или 1 таблетка через каждые 8 часов.

Дети: 20—40 мг/кг веса тела в день, в 3 приема.



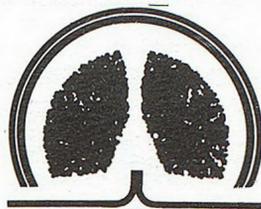
ЛЕК, фармацевтично-химическая компания

21-47983

1 1992

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'92

приложение

ЛЕК

фармацевтическо-химический завод,
д.д. Любляна
специальный выпуск

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А. Г. Чучалин — главный редактор
С. А. Булгаков, Б. Т. Величковский, П. П. Горбенко,
И. С. Гущин, И. Г. Даниляк,
Н. А. Дидковский — зам. главного редактора,
М. Н. Зубков, С. Ю. Каганов, Л. М. Клячкин, А. Н. Кокосов,
П. М. Котляров, А. Г. Марачев, В. Е. Ноников,
А. А. Овчинников, С. Н. Орлов, М. И. Перельман,
Г. З. Пискунов, А. А. Приймак,
Д. Г. Солдатов — ответственный секретарь,
П. В. Стручков, Ю. Д. Усенко, Г. Б. Федосеев, Е. И. Шмелев,
В. С. Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В. Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М. М. (Саратов), КОРКИНА Л. Г. (Москва),
ЛУЦЕНКО М. Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д. Э. (Махачкала), НЕСТЕРОВСКИЙ Я. И.
(Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н. В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л. К.
(Москва), СЕДОВ К. Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л. Д. (Новосибирск), СИМБИР-
ЦЕВ С. А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г. И. (Владивосток),
ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А. (Каунас),
ШУЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

Адрес редакции:

105077, г. Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61,
НИИ Пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала «Пульмонология»
т. 465-83-24

Зав. редакцией *Т. Н. ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Госуд. Центр. медицинская
библиотека
Числота 147983

147983

Всесоюзный научный центр экспертизы
лекарственных средств МЗ РФ
НИИ пульмонологии МЗ РФ
Химико-фармацевтический завод
«ЛЕК» д. д., Любляна, Словения

СИМПОЗИУМ

АМОКСИКЛАВ — НОВЫЙ беталактамный антибиотик

Симпозиум состоялся
в НИИ пульмонологии МЗ РФ
(гор. Москва) 4 декабря 1991 г.

ПРЕПАРАТЫ ФИРМЫ «ЛЕК»

«ЛЕК» И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:
ОДНО ИЗ ГЛАВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАЗВИТИЯ



СОДЕРЖАНИЕ

Вступительное слово главного редактора журнала «Пульмонология» академика РАМН профессора А. Г. Чучалина	5
Вступительное слово г-на Урлепа Воймира, директора Экспертного Отдела фирмы «ЛЕК» д. д. Любляна	6

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

Чучалин А. Г. Механизмы защиты органов дыхания	8
Маргарета Каплар-Вучевац Амоксиклав: антибактериальная активность, фармакокинетика и клиническое применение	17
Грачева Н. М., Аваков А. А., Петрова М. С., Пожалостина Л. В., Бобовникова В. Т., Михайлова Л. М. Опыт применения Амоксиклава в практике лечения взрослых и детей, больных инфекционными заболеваниями	22
Райко Кенда, Маргарета Каплар, Алойз Грегориц, Дора Йелер, Тоне Кунстель, Мета Аццетто, Аленка Смоле. Лечение Амоксиклавом инфекций мочевых и респираторных органов у грудных детей, маленьких детей и подростков	26
Булгаков С. А., Ноников В. Е., Копылев И. Д. Амоксиклав в лечении воспалительных заболеваний легких	30
Панкова Г. Ф., Сорокина Е. В., Животкевич Т. А. Клиническая эффективность Амоксиклава у детей раннего возраста при инфекциях нижних дыхательных путей	32
Бойков С. Г. Результаты клинических испытаний препарата Амоксиклав	34
Бронская Л. К., Сорокина В. И., Большаков Л. В. Некоторые клинические и бактериологические аспекты применения Амоксиклава в хирургической клинике	37
Яковлев В. П., Алексеев А. А., Блатун Л. А., Крутиков М. Г., Изотова Г. Н., Елагина Л. В., Пучкова Л. С. Возможности применения Амоксиклава у больных с хирургической инфекцией	40
Демин А. А., Дробышева В. П., Мильто А. С., Кравченко О. В., Иванова В. А. Применение Амоксиклава в лечении инфекционного эндокардита	43
Обзор препаратов фирмы «ЛЕК» (проспект)	46
Уланова М. А., Горелова Ж. Ю., Резник И. Б., Падюков Л. Н., Воронов А. В. Влияние Бронхо-мунала на заболеваемость острыми респираторными инфекциями и иммунологические показатели у детей раннего возраста	49
Орлова О. И., Уланова М. А., Волков И. К., Середа Е. В., Туракулов А. Ф. Клинико-иммунологическая оценка терапии Бронхо-муналом детей с хронической бронхолегочной патологией	53
Миха Кремзер. «ЛЕК» и противомикробные препараты	57
Значение ингибиторов бета-лактамаз	60
Эма Мушич. Возрождение амоксициллиновых антибиотиков	61



АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ЧУЧАЛИН —
председатель Президиума Всероссийского науч-
ного общества пульмонологов академик РАМН
профессор академик Европейской Академии
наук и искусств.

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Мы предлагаем Вам наш первый номер, приложение к журналу «Пульмонология», посвященный результатам клинических испытаний и начавшегося широкого применения в СНГ антибиотика АМОКСИКЛАВ, производителем которого является фирма «ЛЕК», Любляна.

Распространенность пневмоний и других тяжело протекающих заболеваний органов дыхания все еще велика. В связи с этим ведутся поиски новых антибиотиков и меняется тактика антибактериальной терапии. Все большее значение приобретают грамотрицательная и ассоциированная флора, легионеллы, хламидии. Серьезной клинической проблемой оказалось выделение многих штаммов возбудителей — продуцентов бета-лактамаз.

Большим успехом стали пользоваться известные ранее антибиотики, например амоксициллин, эффективность которого возросла за счет комплекса антибиотика с клавулановой кислотой (АМОКСИКЛАВ). Последняя обеспечивает высокую степень ингибирования бета-лактамазы бактерий. В Европе и США проведены большие мультицентрические исследования, в которых производилась сравнительная оценка эффективности амоксициллина, АМОКСИКЛАВА и цефалоспоринов. Показано, что АМОКСИКЛАВ по своей эффективности не уступает антибиотикам цефалоспоринового ряда.

В этом номере Вы, уважаемый читатель, встретите работы, в которых обобщен большой опыт словенских коллег и результаты применения нового препарата АМОКСИКЛАВ в клиниках России. АМОКСИКЛАВ следует рассматривать в группе жизненно необходимых антибиотиков, он имеет хорошую толерантность. Однако с большой осторожностью следует применять его больным людям, страдающим аллергией к пенициллинам и цефалоспорином.

Помимо АМОКСИКЛАВА, в России хорошо известны лекарственные препараты, выпускаемые фирмой «ЛЕК», общая информация о которых также представлена в этом номере.



УРЛЕП ВОЙМИР — директор экспортного отдела фирмы «ЛЕК» д. д. Любляна

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

За 46 лет своего существования химическо-фармацевтический завод ЛЕК д. д. Любляна вырос в солидную фармацевтическую фирму, которая в 1991 году по объему продаж заняла заметное место среди 100 лучших фирм мира.

В своем развитии, которое является как результатом усилий собственных специалистов, так и результатом сотрудничества с известнейшими фирмами мира, фирма ЛЕК, помимо расширения ассортимента продукции, постоянно улучшает качество своих лекарств.

Высокий уровень качества продукции — это деловая политика фирмы ЛЕК, она является не только результатом работы контрольных органов, но и всех рабочих, которые заняты на фирме ЛЕК. Фирма ЛЕК в своем развитии достигла уровня, когда не только выполняется производство по стандартам ВОЗ (GMP), но и все остальные службы фирмы (институт, контрольный сектор) выполняют требования по стандартам GLP, GCP, GSP.

Фирма ЛЕК, помимо производства готовых лекарственных форм, весь период существования развивала сырьевую базу, поскольку только таким образом можно обеспечить постоянное и высокое качество своей продукции.

Помимо постоянной заботы о качестве продукции своей фирмы, деловой политикой ЛЕКа является открытость. Фирма ЛЕК очень рано поняла: чтобы быть передовой фирмой, необходима непрерывная проверка собственных результатов в мировых масштабах. Так, ЛЕК уже больше 30 лет экспортирует свою продукцию во многие страны мира: Японию, США, ФРГ, Великобританию, Канаду, Польшу, ЧСФР и другие. Все эти годы фирма ЛЕК постоянно поставляет свою продукцию на рынки СНГ. Многие лекарства фирмы ЛЕК долгие годы облегчали состояние Ваших пациентов и оказывали помощь в трудной работе Ваших врачей.

Самые большие успехи в прошлом фирма ЛЕК достигла в производстве следующих терапевтических групп лекарств: алкалоиды спорыньи, противоязвенные средства (H_2 -антагонисты), антагонисты кальция, антиастматические, антипаркинсонические средства. В последнее время фирма ЛЕК интенсивно развивает производство антибиотиков. За относительно короткое время освоила выпуск ряда пользующихся спросом антибиотиков, среди которых, помимо пefлоксацина (Абактал—фторхинолон третьей генерации), стоит особенно отметить Амоксиклав.

Амоксиклав является сочетанием антибиотика амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз — клавулановой кислоты. Данная комбинация представляет собой возрождение этого ценного антибиотика. Фирма ЛЕК является одним из двух в мире производителей клавулановой кислоты.

Надеюсь, что симпозиум, который мы с Вами организовали с желанием подробно представить Амоксиклав на вашем рынке, достигнет своей цели. Разрешите мне поблагодарить Министерство здравоохранения Российской Федерации, Центр по изучению новых лекарственных средств, институты и кафедры, принимавшие участие в изучении препарата, и в первую очередь Институт пульмонологии МЗ РФ, за активное изучение Амоксиклава и предоставленную возможность проведения этого научного мероприятия.

© А. Г. ЧУЧАЛИН, 1992
УДК 612.2.014.4+616.2-092

А. Г. Чучалин

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Болезни органов дыхания относятся к одним из наиболее распространенных заболеваний современного общества. Статистические данные свидетельствуют о том, что происходит неуклонный рост распространенности болезней органов дыхания, в частности бронхита и бронхиальной астмы. Особую тревогу вызывает продолжающийся рост числа больных, страдающих раком легкого. В России до настоящего времени наблюдались неблагоприятные тенденции в распространении большой группы легочных заболеваний. Так, были описаны эпидемические вспышки бронхиальной астмы в г. Кириши, г. Ангарске. Очень высокий уровень заболеваемости раком легкого в центрах, где развита тяжелая индустрия. К таким центрам относится уральский регион, северный город Норильск и целый ряд других районов, где зарегистрировано большое число лиц с болезнями органов дыхания. При анализе статистических данных выявлено, что некоторые болезни, которые ранее относились к числу редких заболеваний органов дыхания, теперь стали довольно распространенными и чаще встречаются в клинической практике как в условиях поликлиники, так и в стационарах.

Пытаясь понять те изменения, которые происходят в связи с такой высокой распространенностью болезней органов дыхания, приходится признать, что одним из наиболее важных обстоятельств, предопределивших высокую распространенность этих заболеваний, являются большие изменения факторов окружающей среды, особенно связанные с загазованностью, загрязненностью воздуха, попадающего в дыхательные пути. Иначе говоря, антропогенная нагрузка в современном индустриальном городе представляет большую угрозу и является одним из активных факторов риска возникновения наиболее грозных, наиболее тяжело протекающих болезней органов дыхания. Необходимо также подчеркнуть, что в сельской местности в связи с химизацией и индустриализацией агропромышленных работ также отмечается неуклонный рост болезней органов дыхания. Если к этому присовокупить и постоянное увеличение числа лиц, имеющих аллергическую природу воспаления дыхательных путей, то картина в целом выглядит действительно как неутешительная

для здоровья современного человеческого общества.

Необходимо осмыслить и понять более важные и тонкие механизмы, которые связаны с формированием защиты органов дыхания в физиологических условиях, а также факторы, которые необходимы для того, чтобы стимулировать именно защитную функцию органов дыхания. В последнее десятилетие она получила определение «нереспираторная функция легких», что вызвало концентрацию исследований именно в этом направлении. Анализ нереспираторной функции легких постоянно обогащается новыми факторами и открывает новые системы: энзиматические, простагландиновые, пептидные, регулирующие, которые дополняют представление о формировании защитных механизмов органов дыхания.

Следует, однако, все-таки гораздо глубже понять повреждающее действие факторов окружающей среды, особенно профессиональных. Для этого в современной науке предпринимаются принципиально новые подходы к организации эпидемиологических исследований. Группа ученых Института пульмонологии в кооперации с учеными других научных лабораторий провела работу по составлению эколого-медицинских карт ряда городов России. Эти карты включают информацию, которую предоставляет космическая служба, способная при исследовании снимков из космоса провести достаточно глубокий анализ плотности атмосферных аэрозолей и их распространенности и выявить антропогенные зоны, где, по всей видимости, наибольшая нагрузка приходится у человека на органы дыхания. Такая информация космической карты является одним из важных, начальных этапов, позволяющих в последующем наземным службам определить именно те зоны и районы, которые должны быть особенно тщательно изучены именно с позиций антропогенного воздействия повреждающих факторов внешней среды. Так, впервые были составлены карты Москвы и некоторых других городов, которые позволяют выявить ряд неблагоприятных районов. К таким районам в Москве относится место расположения автомобильного завода им. И. А. Лихачева. Эта зона в условиях Москвы

Климицин®

(клиндамицин)

антианаэробный
антибиотик,
оказывающий действие
и на
грамположительные
аэробные
микроорганизмы:
стафилококки и
стрептококки

стимулирует действие
полиморфоядерных
лейкоцитов (PMNL),
представляющих собой
главный фактор защиты
иммунной системы
больного

**Успешно и надежно лечит
тяжелые инфекции**

Показания:

- инфекции респираторных органов
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, воспаление клеточной ткани)
- острый и хронический остеомиелит
- бактериемии (прежде всего анаэробные)
- внутрибрюшные инфекции
- инфекции в гинекологии

Противопоказания: сверхчувствительность к линкомицину и клиндамицину

Меры предосторожности: осторожность необходима при назначении лекарства больным пожилого возраста и больным с заболеваниями пищеварительных органов, особенно с колитом в анамнезе.

Побочные действия: желудочно-кишечные расстройства (боли, тошнота, рвота, понос). При более тяжелом поносе лекарство отменяют или же дают его только под строгим наблюдением врача; необходимо исключить возможность псевдо-мембранозного колита.



ЛЕК, фармацевтично-химический завод, д. д. Любляна

является наиболее агрессивной, где постоянно регистрируется очень высокое содержание атмосферного аэрозоля. Следующим этапом этой работы явилось исследование химического состава воздуха и выявление именно тех химических соединений, которые обладают наибольшим повреждающим действием на органы дыхания. К ним относятся азотистые, сернистые соединения, углекислота в высокой концентрации и целый ряд других химических агентов. Итак, на космическую карту была наложена химическая карта, подтвердившая, что действительно этот район, эта часть Москвы, является для человека весьма агрессивной. Следующим этапом стал этап формирования медицинской программы, которая включала в себя исследование респираторной функции лиц, находящихся в этом районе. Ее реализация была возможна при формировании подвижной лаборатории — пульмомобиля, который выехал в этот район Москвы, где и началось обследование рабочих, занятых на одном из агрессивных производств на заводе им. И. А. Лихачева. Исследование функции дыхания было проведено у рабочих сталелитейного цеха, мужчин в возрасте 25—45 лет. Это именно та часть рабочих, которые не имеют постоянного медицинского наблюдения и редко обращаются к врачам. Они не числились как больные хроническими легочными заболеваниями и сами чаще всего оценивали свое состояние как удовлетворительное. Проведение этой программы исследования позволило выявить бронхит более чем у 60 % сталелитейщиков — это довольно высокий уровень распространенности заболевания.

Эти данные приводятся, чтобы понять важность значения воздействия окружающей среды на органы дыхания. Для этого были необходимы принципиально другие, новые подходы, и один из примеров приводится выше. Он позволяет выявлять истинную эпидемиологию распространения бронхитов и установить насколько тесно болезнь может быть связана с профессиональными факторами и с факторами окружающей среды. Клинические проявления той или иной болезни, естественно, возникают гораздо позже, когда и проводятся более активные методы лечения. Однако следует выделить наиболее важный вопрос, составляющий по-другому подойти к оценке всех событий, связанных с распространенностью легочных заболеваний, понять как формируется механизм защиты органов дыхания и как возникает хронический воспалительный процесс.

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы были предприняты большие усилия, направленные на расшифровку механизмов воспалительной реакции. В целом любое воспаление начинается с повреждения клеточных структур. Применительно к органам дыхания таким объектом является эпителиальная клетка, точнее мембрана эпителиальных клеток.

Когда мы пытаемся теперь представить как фак-

тор окружающей среды агрессивную, богатую поллютантами атмосферу — воздух, то становится понятным, что современный человек практически постоянно находится под повреждающим действием поллютантов и живет в условиях хронического воспалительного процесса.

Наличие повреждающих физических и химических факторов часто предопределяет развитие воспалительных процессов, связанных с присоединением вирусной или бактериальной инфекции. Эта ситуация должна всегда учитываться. Люди определенных профессий очень склонны к респираторным вирусным и бактериальным заболеваниям. В данном случае это длительное воздействие химических или других агентов непосредственно на органы дыхания является фактором, предопределяющим такое развитие событий.

Итак, необходимо подчеркнуть, что эпидемиология легочных заболеваний относится к разряду тех, которые требуют принципиально другого подхода, осмысления. Каждый раз мы убеждаемся в том, что эти заболевания по существу гораздо распространеннее, чем мы обычно думаем о них. Очень важно то обстоятельство, что современный человек, живущий под антропогенным воздействием целого ряда неблагоприятных факторов, практически находится в состоянии хронического воспалительного процесса.

Как уже отмечалось, последние годы ознаменовались тем, что появились новые данные, раскрывающие механизмы воспаления. Применительно к системе органов дыхания можно сказать, что большой интерес представляют как местные локальные, так и общие реакции всей системы органов дыхания и, естественно, в последующем реакции всего организма.

Сегодня считается, что наиболее важным механизмом, предопределяющим дальнейшее развитие воспалительного процесса, является воздействие на реснитчатый мерцательный эпителий. Это воздействие приводит к тому, что формируется дисфункция реснитчатого мерцательного эпителия и в ряде случаев его паралитическое состояние (этому моменту придается важная роль в активизации сапрофитирующей флоры) приводит к изменению движения слизи, т. е. к стазу этой слизи. Она очень быстро становится вязкой и является уже не фактором защиты органов дыхания, а благоприятной питательной средой для того, чтобы осуществился последующий очень важный этап в развитии воспалительного процесса — это момент адгезии и проникновения микробов и вирусов через мембрану эпителиальных клеток. Вот этот момент и последующая колонизация возбудителей играют важную пусковую роль в развитии и дальнейшем прохождении всех этапов воспалительного процесса в органах дыхания.

Итак, необходимо подчеркнуть, что одним из наиболее важных механизмов защиты органов дыхания является механизм, связанный с функциональной активностью каждого морфологического

субстрата клетки. Это относится как к реснитчатому мерцательному эпителию, так и клеткам, лишенным ресничек, таким как клетки Кларка и некоторые другие морфологические структуры органов дыхания. Они в условиях активного антропогенного воздействия на органы дыхания приходят в состояние гиперфункции, если этого не происходит, а наступает противоположное состояние, то это предрасполагает, как правило, к колонизации сапрофитирующей флоры, особенно находящейся в верхних отделах дыхательных путей.

В последние годы удалось расшифровать функцию каждого вида клеток. Достаточно сказать, что расположение реснитчатого мерцательного эпителия на протяжении дыхательных путей не однозначно. В терминальных отделах дыхательных путей реснитчатые мерцательные клетки чередуются или смешиваются с клетками Кларка, которые не несут на своей поверхности ресничек. Эти секретирующие клетки вырабатывают целый ряд энзиматически активных секретов и, как выяснилось, они особенно богаты ферментом Р-450, обладающим высокой способностью подвергать энзиматической деградации некоторые химические агенты, в частности, входящие в состав табачного дыма.

В процессе воспаления также большую роль играют серозные бокаловидные клетки. Им принадлежит ведущая роль в формировании двух фаз — желя и геля. Эти фазы позволяют осуществить более эффективный мукоцилиарный клиренс. Он действительно является весьма эффективным. Постепенное движение слизи из нижних дыхательных путей осуществляется с помощью реснитчатого мерцательного эпителия. Воздух, который приходит в соприкосновение с так называемым мертвым пространством и который уже вследствие диффузионных механизмов доходит до поверхности альвеол, стерилен, увлажнен, имеет уже повышенную температуру и поэтому создаются благоприятные условия для того, чтобы осуществлялся эффективный диффузионный механизм — O_2 на CO_2 .

Итак, нужно сказать, что во время воспалительной реакции, в период этапов повреждения каждая морфологическая структура по-своему гипертрофирует свою функцию и включается в реакцию воспалительного процесса. Каждая из них, имея свои специфические черты, вместе с тем включается в процесс, который отражает реакцию органов дыхания в целом. Необходимо понять эти местные регуляторные механизмы, которые позволяют обеспечить функциональное единство различных по своим морфологическим структурам и функциям систем. Пониманию этих регуляторных механизмов в последние годы придается очень большое значение.

В 80-е годы произошло обобщение накопившихся данных, которое позволило сформировать теорию о нехолинергической и неадренергиче-

ской иннервации органов дыхания.

Установлено, что холинергические рецепторы не однородны, и в настоящее время выделено 5 подклассов мускариновых рецепторов, осуществляющих различные функции в органах дыхания. Также одним из наиболее важных методов защиты является участие нехолинергических рецепторов. Их медиаторами служат, как правило, пептиды. К ним относятся субстанция П и целый ряд тахикининов и некоторых других пептидов.

Неадренергическая иннервация представлена в основном в терминальных отделах в отличие от нехолинергических рецепторов, которыми гораздо больше обогащены клеточные элементы системы органов дыхания, и пептидом, регулирующим ее функциональную активность, является в основном vasoактивный интестинальный пептид.

Таким образом, очень важно с позиций современных теорий понять, что так называемый третий тип нервной системы, нехолинергическая и неадренергическая нервная система, обуславливает важнейшую способность каждой клетки к бактериолизу и дает возможность представить эти клетки как единое органное образование, позволяющее органу в целом реагировать на повреждение, которое может быть обусловлено самыми разнообразными агентами.

Итак, одно из больших достижений в современной медицине связано с пониманием регуляторных механизмов, и в данном случае нехолинергической, неадренергической иннервации. В качестве иллюстрации роли и мобильности этой регуляторной системы можно привести пример с человеком, который находится в условиях Крайнего Севера, дышит холодным воздухом $-45^\circ C$.

Температура воздуха, который приходит в соприкосновение с носом, с верхним отделом дыхательных путей, т. е. проходит небольшой участок до бифуркации трахеи, уже значительно повышается — до плюсовой. Таким образом, за очень короткое время при прохождении небольшого отрезка дыхательных путей этот воздух согревается от $-45^\circ C$ до $20^\circ C$. Этот механизм связан с мощной регуляцией венозного кровотока и непосредственным участием пептидов, т. е. механизмом нехолинергической, неадренергической иннервации — это механизм, который играет исключительно важную роль в адаптационных реакциях, и это один из ведущих механизмов защиты органов дыхания.

Нехолинергические, неадренергические механизмы играют важную роль, в первую очередь, в функциональной активности серозных и бокаловидных клеток. Это клетки, которые формируют один из очень важных процессов — образование бронхиального секрета, обуславливают особенности его химического состава и реологические свойства. Секрет, попадая в определенные рефлекторные зоны, вызывает один из самых мощных защитных механизмов — кашель. Он предназначен для удаления бронхиального секре-



АМИНОФИЛЛИН®

(бронхоспазмолитик, антиастматик)

- Аминофиллин — сочетание теofilлина с этилендиамином
- классическая водорастворимая форма теofilлина
 - блокирует фосфодиэстеразу, снижая тонус гладких мышц
 - сокращает синтез и освобождение спазмогенов из мастоцитов
 - обладает умеренным диуретическим действием
 - стимулирует центр дыхания
 - повышает частоту и силу сердечных сокращений

Успешно и надежно купирует приступ бронхиальной астмы

Показания:

- острый приступ астмы
- хроническая бронхиальная астма и бронхит
- бронхоспазм вследствие напряжения

Противопоказания:

- эпилепсия,
- острый инфаркт миокарда.

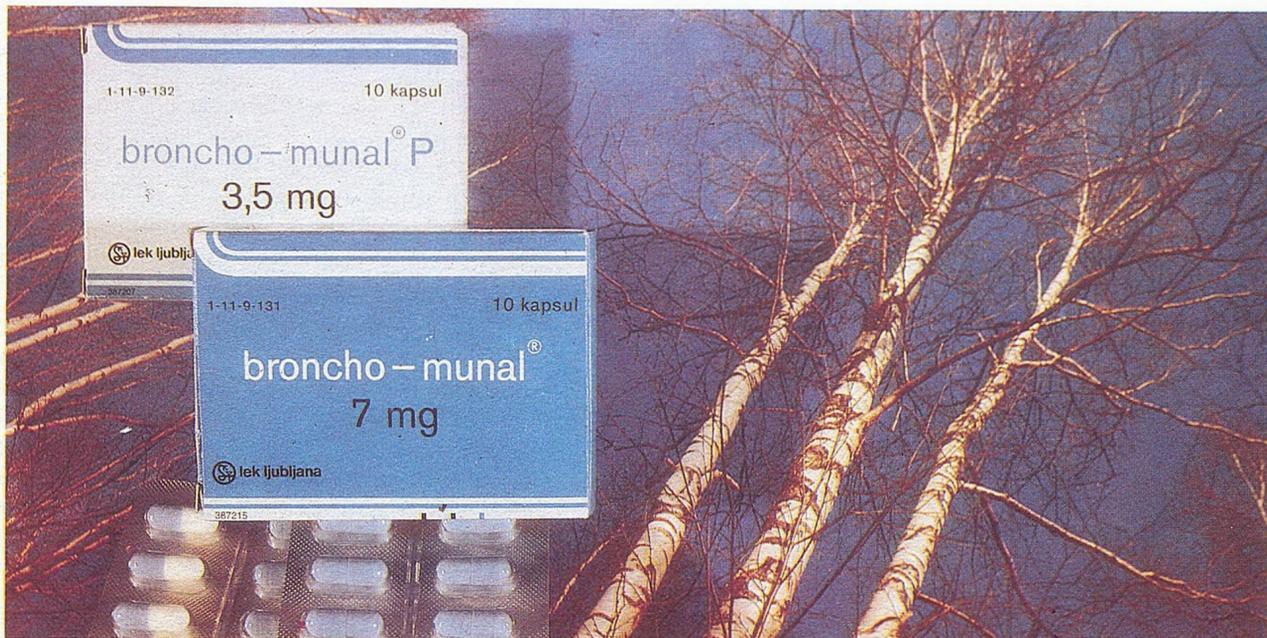
Меры предосторожности:

Следует применять меньшие дозы у больных с гепатитом или циррозом печени, с острой сердечной недостаточностью, при одновременном приеме антибиотиков группы макролидов (эритромицин).
 Не рекомендуется назначать аминофиллин во время беременности.
 Не следует во время лечения аминофиллином пользоваться крепким чаем или кофе.

Побочные явления можно избежать, если концентрации теofilлина в плазме крови не будут превышать 20 мкг/мл, если назначение аминофиллина начинается с малых доз и постепенно нарастает до оптимального терапевтического эффекта, если внутривенное введение производить медленно (в течение 5 - 10 минут).

«ЛЕК», Фармацевтичко-химически завод, д.д., г. Любляна, Словения





БРОНХО-МУНАЛ[®]
для взрослых

БРОНХО-МУНАЛ[®]
для детей

(иммунотерапевтическое средство)

Бронхо-мунал это лиофилизированный лизат из восьми наиболее патогенных бактерий, вызывающий инфекции дыхательных путей.

Бронхо-мунал — ваш надежный помощник в борьбе с бронхолегочной инфекцией

Повышая естественные защитные свойства организма, его клеточный и гуморальный иммунитет, Бронхо-мунал уменьшает силу и частоту бронхолегочной инфекции, и необходимость применения антибиотиков.

Показания:

- острый и хронический бронхит,
- тонзилит, фарингит, ларингит,
- ринит, синусит, отит,
- инфекции дыхательных путей, плохо поддающиеся лечению антибиотиками,
- бактериальные осложнения на фоне вирусных инфекций особенно у пожилых людей и детей.

Противопоказания: не отмечены.

Меры предосторожности:

Не рекомендуется применение Бронхо-мунала в первые три месяца беременности.

Побочные явления очень редки. проявляться могут в виде нарушения пищеварения, слабости, болей в желудке, рвоты, поноса.

Бронхо-мунал применяется по одной капсуле утром натощак, ежедневно. Курсы лечения продолжаются от 10 до 30 дней. Двойной курс лечения по 10 дней с интервалом в три недели дает положительное последствие у больного длительностью до одного года.

В ряде случаев целесообразно сочетанное применение с антибиотиками.

«ЛЕК», Фармацевтичко-химически завод, д.д., г. Любляна, Словения



та, в состав которого вошли химические агенты — поллютанты, и является одним из наиболее эффективных механизмов защиты у лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, у которых потерян целый ряд физиологических защитных свойств. Сначала происходит гиперфункция этого процесса, а в последующем, когда он заходит очень далеко, происходит формирование неэффективного, непродуктивного кашля, что усугубляет, естественно, инфекционный процесс.

Распространение инфекционного процесса идет не только на поверхности эпителиальных клеток, но переходит гораздо глубже, на базальную мембрану, затрагивает лимфоидные образования, так называемую бронхоассоциируемую лимфоидную ткань, имеющую большое значение в формировании иммунологического ответа органов дыхания — одного из наиболее важных факторов, поддерживающих гомеостаз. И, наконец, естественно, вовлекается интерстициальная ткань, одним из наиболее важных элементов которой является тучная клетка, реакция дегрануляции которой, выход целого ряда биологически активных веществ, поддерживает воспалительную реакцию.

Участие тучной клетки и медиаторов, которые высвобождаются из тучных клеток, эозинофилов и целого ряда других клеточных элементов, с одной стороны, обуславливают иммунологические реакции, с другой стороны, могут реализовывать свою функциональную активность и без участия этих реакций. Эти факторы имеют большое значение, в частности, в регуляции таких процессов, как экссудация плазмы из сосудов в интерстиций и непосредственно на поверхность дыхательных путей. Большую роль играет формирование тонуса сосудов, особенно микроциркуляторного русла легких. Все это также является очень мощным фактором защиты органов дыхания, хотя и с ними связаны механизмы дальнейшего повреждения функций легких и определенных морфологических структур.

Настала необходимость соединить и, с другой стороны, разграничить целый ряд понятий, которые появились в последнее время. Это связано с пониманием такого состояния, как гиперреактивность дыхательных путей.

Еще одним очень важным фактором защиты органов дыхания является развитая лимфоидная ткань, позволяющая формировать мобильные иммунологические механизмы защиты органов дыхания. В концепции нереспираторных функций органов дыхания особое направление было связано с расшифровкой функций бронхоассоциированной лимфоидной ткани, позволяющей формировать как Т-клеточные, так и В-клеточные виды иммунитета. На поверхности эпителиальных клеток непосредственно в контакте со слизью происходит образование секреторного иммуноглобулина клас-

са А. Синтез его, происходящий при функциональной активности В-лимфоцитов, осуществляется локально, местно, непосредственно в органах дыхания. После выработки секреторного иммуноглобулина класса А происходит его связь с гликопротеидом, синтезируемым железистыми клетками органов дыхания. Так образуется комплекс белок-гликопротеид, обладающий высокой бактериостатической активностью и обеспечивающий один из наиболее важных иммунологических факторов защиты органов дыхания.

Снижение мукоцилиарного клиренса всегда сопровождается развитием иммунодефицита в отношении иммуноглобулина класса А. В бронхиальном секрете находится также иммуноглобулин класса G и в случаях аллергических реакций — антитела реагиновой природы в высокой концентрации. Выход в бронхиальный секрет иммуноглобулинов других классов свидетельствует об определенном типе аллергических и инфекционных процессов, в частности микоплазменная пневмония сопровождается выходом иммуноглобулина класса M и увеличением его концентрации в бронхиальном секрете.

Другие лимфоидные элементы, которые сконцентрированы в фолликулах бронхолимфоидной ткани, прежде всего Т-клетки, осуществляют местные иммунологические реакции. Большую роль играют, кроме названных клеток, макрофаги. Как установлено, они относятся к гетерогенной популяции и определяют одну из наиболее важных фагоцитирующих функций, позволяющих поддерживать гомеостаз системы органов дыхания. Они являются активно секретирующими клетками. Целый ряд соединений необходим для осуществления механической защиты органов дыхания. Макрофагам придается очень важная роль в формировании одного из центральных механизмов защиты системы органов дыхания.

Итак, пытаясь определить основные аспекты, связанные с механизмом защиты органов дыхания, следует выделить, что в процессе эволюции человек впервые в своей жизни столкнулся с таким активным антропогенным воздействием на органы дыхания, к которому не адаптированы механизмы защиты, что часто является причиной возникновения хронических, длительно протекающих, болезней органов дыхания. К ним относятся бронхит, бронхиальная астма и рак легкого. Наиболее важной является способность каждого элемента морфологической и регуляторной цепочки осуществить одно из наиболее важных звеньев механизмов защиты. Поражительным является то, что они под воздействием регуляторных систем объединяются и целенаправленно обеспечивают высокий потенциал поддержания гомеостаза. Так формируется одна из наиболее важных функций, определяемая как нереспираторная функция органов дыхания.

Большое значение придается участию нехоли-

нергической и неадренергической иннервации в поддержании местных регуляторных процессов. Так, собственно говоря, возникает современное представление о том, как центральные механизмы непосредственно могут влиять на местные локальные механизмы. Они предопределяют ответ органа в целом на повреждающее воздействие того или иного агента и демонстрируют, что система органов дыхания может противодействовать повреждающему действию как целостный орган. Одним из наиболее важных механизмов защиты является мукоцилиарный клиренс. Он также контролируется как местными, так и периферическими регуляторными механизмами. Они также тесно взаимодействуют в поддержании иммунологического гомеостаза и некоторые из них, определяющие выработку секреторного иммуноглобулина класса А, играют исключительно важную роль в формировании локальных защитных механизмов органов дыхания. Помимо этого, важная роль в механизмах защиты принадлежит системе фагоцитоза при непосредствен-

ном участии гетерогенной популяции макрофагов, представляющих основную популяцию клеток в бронхиальном секрете.

Понимание смысла этих процессов позволяет определить новые понятия, которые появились в последнее время, такие как гиперреактивность и воспалительная реакция. Появились принципиально новые подходы в трактовке воспалительной реакции,— как уже указывалось, наиболее важными инициальными механизмами воспалительного процесса являются: поражение ресничек мерцательного эпителия, нарушение движения слизи по поверхности эпителиальных клеток, адгезия микробов и проникновение вирусов на поверхность эпителиальных клеток, а также пенетрация вирусов непосредственно в клеточные морфологические структуры органов дыхания. Все это позволяет сформулировать определенные программы, которые преследуют свою цель — повысить механизмы защиты. Они сегодня определяются как медикаментозным, так и немедикаментозным воздействием.



ИНТАЛ®

(динатриевый хромогликат)

Базисный препарат, блокирующий механизм аллергической реакции верхних и нижних дыхательных путей. Успешно применяется при бронхиальной астме и астматическом бронхите как средство профилактики приступов бронхиальной астмы разнообразных форм, так и при аллергическом рините. Порошок из капсул больным ингалируется в дыхательные пути с помощью специального турбоингалятора — спиналера, а для вдувания в носовые ходы — инсуфлятора.

Показания:

- бронхиальная астма атопическая
инфекционно-аллергическая
вследствие физической нагрузки
- астматический бронхит,
- аллергический ринит

Противопоказания:

- первые три месяца беременности

Меры предосторожности:

- при отмене интала больным стероидозависимым, необходимо с плавным снижением дозы интала постепенно повышать дозу стероидов до уровня предшествующей дозы до начала лечения инталом.

Побочные действия: в редких случаях при ингаляции сухого порошка интала у больных появляются раздражение гиперчувствительных слизистых горла и дыхательных путей в начале лечения, иногда преходящий бронхоспазм, что легко устраняется полосканием горла теплой водой или ингаляцией бронхолитика (бронходилатационного аэрозоля).

«ЛЕК», Фармацевтично-химический завод, д.д., г. Любляна, Словения



УДК 615.281.07

Маргарета Каплар-Вучевац

АМОКСИКЛАВ: АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

«ЛЕК», Загреб, Научный центр



КАПЛАР-ВУЧЕВАЦ МАРГАРЕТА родилась 17 августа 1949 года в Ждале, Республика Хорватия. Фармацевтичеко-химический факультет в Загребе окончила в 1972 году. Курсы фармакологии посещала на Медицинском факультете в Загребе, где в 1984 году получила и ученую степень магистра.

На фирме «ЛЕК» работает с 1973 года в качестве исследователя-специалиста в области химиотерапии. У нее 30 опубликованных научных трудов. Занимается организацией и ведением круглых столов и симпозиумов в стране и за рубежом. Ею проводятся и клинические испытания антибиотиков до и после регистрации.

Несмотря на то, что бета-лактамные антибиотики (пенициллины и цефалоспорины) находятся в клинической практике дольше всех остальных, они к сегодняшнему дню остались наименее токсичными антибиотиками и, следовательно, самыми надежными для применения. Однако большим недостатком этих антибиотиков является развитие бактериальной устойчивости. Число штаммов, устойчивых к бета-лактамным антибиотикам, растет, особенно в последнее время, вследствие широкого и часто необоснованного применения антибиотиков. Чаще всего причиной устойчивости является энзиматическая деструкция антибиотиков посредством бета-лактамаз, которые гидролизуют бета-лактамное кольцо пенициллина. При этом образуется пенициллиновая кислота, которая не обладает антимикробным действием.

Уже в 1940 году, т. е. еще перед началом клинического применения пенициллина, была описана пенициллиназа из *E. coli*, а в 1944 году — пенициллиназа из *S. aureus*. В 1960 году открыли, что бета-лактамазы помещены на плазм-

мидах. В 1970-х годах были открыты ТЕМ-энзимы в *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*, а в 1980 году открыли бета-лактамазы широкого спектра [1].

Сегодня общеизвестно, что бета-лактамазы продуцируются грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями (*Staphylococcus spp.*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.* и др.). Несколько лет тому назад открыли, что даже стрептококки выделяют бета-лактамазы, хотя до того времени существовало противоположное мнение. Разумеется, сообщения о выделении бета-лактамаз отдельными штаммами бактерий увеличиваются год от года. Таким образом, например, процент *S. aureus*, устойчивых к пенициллину, возрос от 6% в 1950 году до 80% с лишним в 1978 году, что стало причиной отказа от применения пенициллина в лечении инфекций, вызванных стафилококками.

Самая известная классификация бета-лактамаз — классификация Ричмонда—Сайкса—Метью — приведена на рис. 1.

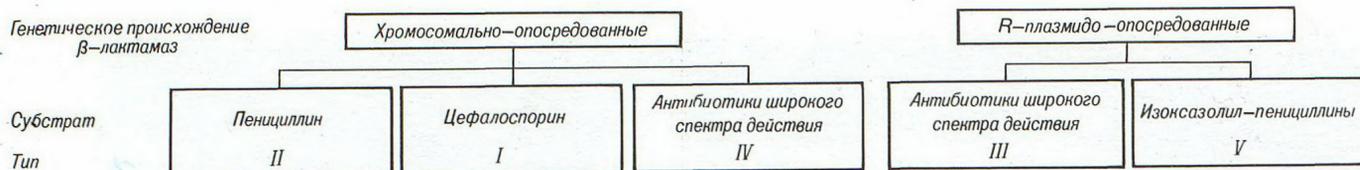


Рис. 1. Классификация бета-лактамаз по Ричмонду-Сайксу-Метью (1976)

Предположение о том, что некоторые бета-лактаманые структуры способны ингибировать бета-лактамазы, появилось уже в 1956 году, а клиническое применение ингибиторов началось в 1976 году после открытия клавулановой кислоты [2]. Клавулановая кислота является продуктом метаболизма грибка *Streptomyces clavuligerus*. В 1976 году было открыто ее сильное ингибирующее воздействие на бета-лактамазы [3]. По структуре клавулановая кислота подобна самому амоксициллину, что показано на рис. 2.

Характеристика клавулановой кислоты:

- конкуритивный необратимый ингибитор бета-лактамаз,
- физико-химически совместима с амоксициллином,
- обладает большей склонностью к связыванию с энзимом в сравнении с антибиотиками,
- с энзимами образует стабильные, неактивные комплексы и предотвращает разложение амоксициллина,
- действует на бета-лактамазы типа 2, 3, 4 и 5, но не на тип 1,
- является стабильной в водном растворе,
- фармакокинетические характеристики сходны с характеристиками амоксициллина,
- аддитивная токсичность с аминокислотой незначительна,
- имеет мало побочных явлений.

Клавулановую кислоту завод «Лек» (Любляна) синтезировал по собственному методу и зарегистрировал ее комбинацию с амоксициллином под

торговым названием Амоксиклав.

Амоксиклав является очень удобным лекарством для ежедневной клинической практики благодаря следующим его свойствам:

- традиционная надежность и нетоксичность пенициллина;
- спектр действия шире спектра амоксициллина, потому что охватывает и штаммы, которые продуцируют бета-лактамазы (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Bacteroides* spp.),
- хорошая и быстрая пероральная резорбция,
- пища не препятствует поглощению,
- хорошо проникает в ткани, органы и жидкие среды,
- состав, pH среды и величина прививочного материала не оказывают существенного влияния на действие,
- имеет применение во всех возрастных группах,
- очень хорошо переносится.

Антибактериальная активность Амоксиклава в отношении штаммов, которые продуцируют бета-лактамазы и устойчивы к амоксициллину, является результатом бактерицидного действия амоксициллина, совмещенного с инактивацией бета-лактамаз (которые выделяют различные бактериальные виды) при содействии клавулановой кислоты. Из табл. 1 и 2 видно, что Амоксиклав

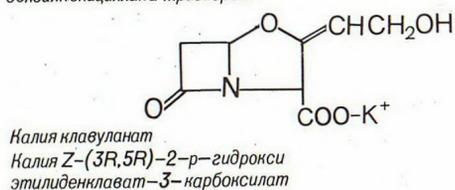
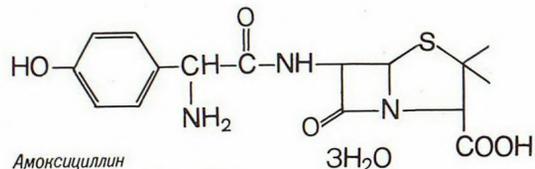


Рис. 2. Структурные формулы амоксициллина и калиевой соли клавулановой кислоты

Тип возбудителя	MIC (μ г/мл)	
	амоксициллин	амоксициллин+ клавулановая кислота
<i>Staphylococcus aureus</i>	256	1,0
<i>S. epidermidis</i>	256	2,0
<i>S. aureus</i> (MRSA)	256	16,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	64	0,5
<i>Branhamella catarrhalis</i>	16	0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	128	1,0
<i>Escherichia coli</i>	>256	8,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	>256	4,0
<i>Proteus vulgaris</i>	>256	2,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i>	>128	>128

Таблица 2

Сравнительная антибактериальная активность амоксициллина и его комбинации с клавулановой кислотой при нозокомиальных инфекциях, вызванных анаэробными возбудителями

Штамм	№ штамма	MIC ₅₀ (µг/мл)	
		амоксициллин + клавулановая кислота	амоксициллин
<i>Bacteroides fragilis</i>	64	2	128
Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	33	4	256
Непигментированные <i>Bacteroides</i> spp.	16	1	32
Пигментированные <i>Bacteroides</i> spp.	10	0,5	16
<i>Fusobacterium</i> spp.	8	4	16
Анаэробные кокки	28	0,25	0,25
<i>Clostridium perfringens</i>	12	1	0,25
<i>Clostridium</i> spp.	10	16	256
<i>Propionibacterium</i> spp.	12	0,25	0,5

имеет значительно меньшие MIC, чем один амоксициллин, что подразумевает также хорошую клиническую эффективность в отношении многочисленных грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий [4—5]. Наряду с этим надо подчеркнуть, что на минимальные ингибиторные концентрации различных штаммов состав и pH среды и число прививочных доз не оказывают существенного влияния.

Фармакокинетические свойства Амоксиклава схожи с кинетикой самого амоксициллина. На поглощение амоксициллина не влияют ни добавка клавулановой кислоты, ни пища, в том числе коровье молоко и антациды, содержащие алюминия гидрохлорид [5]. И амоксициллин, и клавулановая кислота достигают максималь-

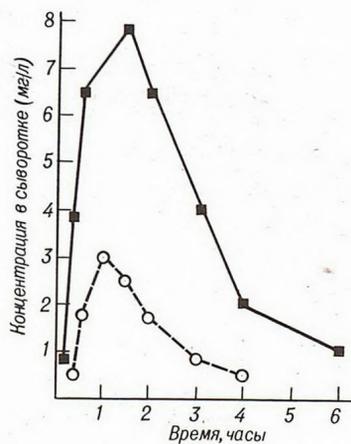


Рис. 3. Концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке

Кривая с квадратами — амоксициллин, с кружками — клавулановая кислота.

Таблица 3

Распределение больных по клиническому синдрому

Синдром	Применяемые препараты		
	Амоксиклав	амоксициллин	котримоксазол
Инфекции мочевого тракта			
неосложненные острые	6	7	—
неосложненные повторяющиеся	24	13	14
осложненные острые	10	5	5
осложненные хронические	15	2	11
Асимптоматическая бактериурия	5	3	—
Всего	60	30	30

ных концентраций в сыворотке спустя 45 минут (рис. 3). Период полувыведения амоксициллина составляет 71 минуту, а клавулановой кислоты — около 1 часа [5].

Распределение амоксициллина и клавулановой кислоты в ткани и органы очень хорошо изучено. Доказано, что концентрации высоки в плазме, мокроте, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, легочной ткани, предстательной железе, спинномозговой жидкости, перипанальном абсцессе, жировых тканях и в других местах [5].

Главным способом выведения амоксициллина и клавулановой кислоты является выделение с мочой, меньшая часть выводится с калом, а также при дыхании.

Объем распределения и системная биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты не зависят от функции почек, а почечный и непочечный клиренс уменьшаются соответственно степени нарушения функции почек, т. е. имеет место кумуляция в плазме. Этим объясняется повышение других фармакокинетических параметров: поверхности под кривой поглощения и времени полувыведения [6]. Поэтому при более тяжелой степени нарушения функции почек (кли-

Таблица 4

Выделенные из мочи возбудители

Выделенные бактерии	Применяемые препараты		
	Амоксиклав	амоксициллин	котримоксазол
<i>E. coli</i>	31	14	14
<i>Proteus</i> spp.	13	5	7
<i>Klebsiella</i> spp.	3	4	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	—	5
<i>Staph.</i> (коагулаза отриц.)	—	2	—
<i>Enterobacter</i> spp.	1	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	7	5	4
Всего	60	30	30

Таблица 5

Результаты лечения инфекций мочевого тракта

Результат	Применяемые препараты		
	Амоксиклав	амоксициллин	котримоксазол
Очень хороший	52 (86,7 %)	17 (57 %)	25 (83 %)
Хороший	1 (1,7 %)	5 (17 %)	1 (4 %)
Неудовлетворительный	7 (11,6 %)	8 (26 %)	4 (13 %)
Всего...	60 (100 %)	30 (100 %)	30 (100 %)

ренс креатинина под 30 мл/мин) снижают дозу или увеличивают интервал между дозами до 12 или 18 часов, а при анурии — до 48 часов и больше [6].

И амоксициллин, и клавулановая кислота хорошо диализируются благодаря небольшой молекулярной массе, низкому проценту связывания с белками плазмы (до 30 %) и низкому объему распределения. В диализной жидкости находится 23,5 % амоксициллина и 40 % клавулановой кислоты, вследствие чего больным, находящимся на гемодиализе, надо давать дополнительную дозу, а именно половину дозы в течение диализа и половину в конце диализа.

Клиническая эффективность Амоксиклава испытана у большого числа больных с различными болезнями, леченных как в стационаре, так и амбулаторно.

Клинические показания для применения Амоксиклава:

— инфекции верхних и нижних дыхательных путей,

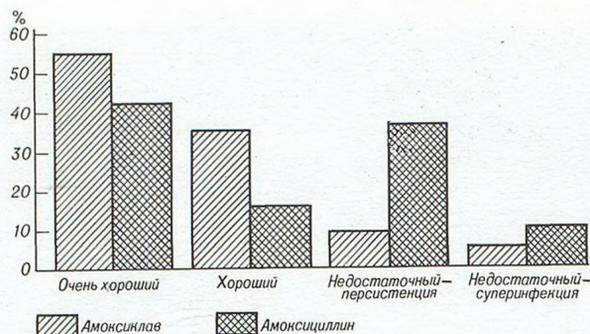


Рис. 4. Бактериологический успех лечения (%)

— инфекции мочевых путей,
— гинекологические инфекции,
— инфекции кожи и мягких тканей,
— кишечные инфекции.

В нашей стране нами проведены три клинических испытания Амоксиклава у взрослых больных [7—9]. Из них два испытания проведены у больных с инфекциями мочевого тракта, а одно у больных с респираторными инфекциями.

Планы и протоколы клинического испытания Амоксиклава у больных с инфекциями мочевого тракта были одинаковыми в обеих клиниках (Люблина и Загреб), поэтому здесь также результаты будут представлены в объединенном виде. Испытания были открытыми и сравнительными, а лекарства для сравнения — амоксициллин (Люблина) и котримоксазол (Загреб). Всего было включено в исследование 120 больных с инфекциями мочевого тракта. Распределение больных по клиническому синдрому приведено в табл. 3, а возбудители в табл. 4.

Больные получали Амоксиклав (625 мг) три раза в день, амоксициллин (500 мг) также три раза в день, а котримоксазол (480 мг) два раза в день. Лечение длилось 7—14 дней. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 6

Бактерии, выделенные у больных с респираторными инфекциями

Бактерия	Амоксиклав ^R	Амоксициллин
Haemophilus influenzae	7	12
H. parainfluenzae	4	5
Branhamella catarrhalis	7	4
Streptococcus pneumoniae	5	4
Streptococcus	—	1
Staphylococcus aureus	1	—
Escherichia coli	2	2
Klebsiella pneumoniae	1	1
Неферментирующие грамотрицательные бациллы	1	—
Proteus mirabilis	2	—
Neisseria spp.	2	—
Enterobacter spp.	2	—
Acinetobacter	—	1
Bacteroides spp.	—	1
Nocardia spp.	1	—
Candida spp.	1	—
Всего	36	31

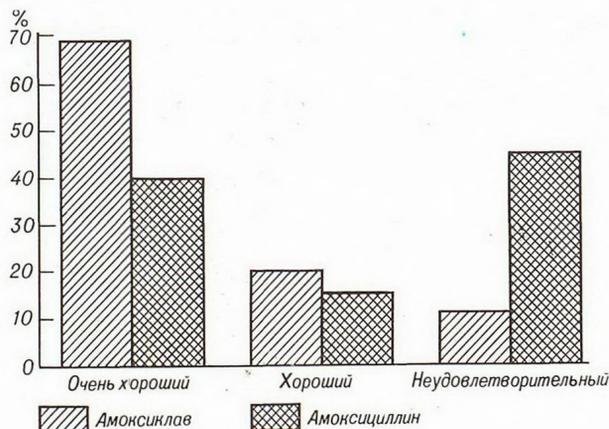


Рис. 5. Суммарный (бактериологический + клинический) результат лечения.

Очень хороших и хороших результатов в лечении инфекций мочевыводящего тракта у взрослых больных Амоксиклавом добились в 88,4 % случаев. Схожие результаты достигнуты с котримоксазолом — лечение было успешным у 87 % больных, однако значительно хуже были результаты лечения амоксициллином — 74 %. Легкие побочные явления отмечены у 3 больных при лечении Амоксиклавом и у 4, леченных амоксициллином.

Клиническое испытание Амоксиклава в терапии респираторных инфекций (на Голнике) проводилось 46 госпитализированным больным. Амоксиклав принимали 26 больных (13 — с пневмонией, 12 — с обострением хронического бронхита и 1 — с бронхоэктазами), а амоксициллин — 20 больных (9 — с пневмонией, 5 — с бронхоэктазами, 5 — с обострением хронического бронхита и 1 — с синуситом).

Параметрами эффективности являлись бактериологические исследования респираторных различных материалов (мокрота, мазок глотки или носоглотки, мазок бронхов, гемокультура), а также лейкоцитоз в мокроте и крови, макроскопически видимый гной в мокроте и повышение температуры.

Все больные подвергались терапии три раза в день: в испытываемой группе 625 мг Амоксиклава, а в контрольной 1000 мг амоксициллина. Лечение длилось 10 дней.

В обеих группах самыми частовыделяемыми бактериями являлись: *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*, что показывает табл. 6.

Результаты оценивались на основании данных бактериологического и клинического исследований.

Бактериологические положительные результаты лечения Амоксиклавом (89 %) были статистически значительно лучше, чем результаты лечения амоксициллином (67 %), что показано на рис. 4.

Клинические результаты охватывали падение температуры, снижение числа лейкоцитов, макроскопическое и микроскопическое уменьшение количества гноя в мокроте и побочные явления в обеих группах больных.

Имеется статистически значимая разница в пользу Амоксиклава в отношении макроскопического наличия гноя и лейкоцитоза в мокроте, и это уже на 5-й день терапии.

Совокупные результаты лечения (бактериологические и клинические) показывают, что Амоксиклав, согласно статистике, является значительно лучшим лекарством, чем амоксициллин, в лечении респираторных инфекций у взрослых больных.

Очень хороший и хороший результаты лечения составили 88 % при применении Амоксиклава и 55 % при применении амоксициллина (рис. 5).

Результаты этого исследования свидетельствуют, что показаниями для перорального применения Амоксиклава являются респираторные инфекции среднетяжелой клинической картины, вызванные грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными штаммами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolton G. C et al. The disposition of clavulanic acid in man // *Xenobiotica*.— 1986.— Vol. 16.— P. 853—863.
2. Brogden R. N et al. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use // *Drugs*.— 1981.— Vol. 22.— P. 337—362.
3. Drinivec J. Klinično testiranje Amoksiklava. INDOK, Lek, 1987.
4. Goldstein E. J. C., Citron D. M. Comparative in vitro activities of amoxicillin/clavulanic acid and imipenem against anaerobic bacteria isolated from community hospitals // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1986.— Vol. 29.— P. 158—160.
5. Horber F. F. et al. Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1986.— Vol. 29.— P. 614—619.
6. Parker R. M., Eggleston M. Beta-lactamase inhibitors: another approach to overcoming antimicrobial resistance // *Infect. Control*.— 1987.— Vol. 8.— P. 36—40.
7. Reading C., Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1977.— Vol. 11.— P. 852—857.
8. Schowald S., Car V. Kliničko ispitivanje Amoksiklava (Lek) u usporedbi sa Sinersulom (Pliva). INDOK, Lek, 1987.
9. Todd P. A., Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // *Drugs*.— 1990.— Vol. 39.— P. 264—307.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 615.281.035:616.98

*Н. М. Грачева, А. А. Аваков, М. С. Петрова, Л. В. Пожалостина,
В. Т. Бобовникова, Л. М. Михайлова*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИКЛАВА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ



ГРАЧЕВА НИНА МИХАЙЛОВНА — профессор доктор медицинских наук руководитель клинического отдела Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ. Основные направления научной деятельности — вопросы клинической химиотерапии инфекционных болезней и побочные действия лекарств. Автор 6 монографий и книг.

Широкое распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов обуславливает актуальность разработки и введения в клиническую практику новых антибиотиков, эффективных в случаях заболеваний, вызванных резистентными возбудителями.

Одним из способов преодоления бактериальной резистентности к антибиотикам является использование ингибиторов бета-лактамаз, в частности клавулановой кислоты. К числу новых комбинированных препаратов относится Амоксиклав производства фирмы «ЛЕК» (Словения), в состав которого входят амоксициллин и клавулановая кислота.

Под нашим наблюдением находились 93 больных: 51 взрослый в возрасте 17—79 лет (19 мужчин и 32 женщины) и 42 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 14 лет.

Нозологические формы, при которых применялся Амоксиклав, представлены в табл. 1.

В нашем распоряжении имелся Амоксиклав в

форме таблеток (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты в 1 таблетке), а также в виде суспензии и капель для применения в педиатрической практике.

Амоксиклав применяли согласно инструкции: у взрослых в дозировке по 1 табл. 3 раза в день, у детей в возрасте от 3 месяцев до 1 года — 1,25 мл капель каждые 8 часов, в возрасте от 1 года до 7 лет — 1/2 чайные ложки (2,5 мг) суспензии форте на прием, в возрасте 7—14 лет разовая доза составляла 1 чайную ложку (5 мл) суспензии форте.

Длительность курса лечения составляла в среднем 7—10 дней и определялась диагнозом, тяжестью течения заболевания и быстротой получения терапевтического эффекта. Эффект от проводимой терапии считали положительным в том случае, если в течение 2—3 дней уменьшались клинические признаки заболевания, вызвавшего назначение препарата; сомнительным — если благоприятное течение болезни не могло зави-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых больных

Нозологические формы	Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%
Пневмония	5	11,9	21	41,2
Бронхит	12	28,6	6	11,7
Воспалительные заболевания ЛОР-органов	15	35,7	10	19,6
Коклюш	10	23,8	—	—
Профилактика гнойных послеоперационных осложнений	—	—	14	27,5
Всего...	42	100	51	100

сеть только от дачи испытуемого препарата или медикаментозной терапии в целом; отсутствие эффекта — если не отмечалась положительная динамика в течении болезни.

У взрослых препарат получали 27 больных с острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВЗ), осложненными пневмониями (21) и бронхитами (6). Течение заболевания у 19 больных этой группы было среднетяжелым и у 8 легким. У всех пациентов Амоксиклав применялся самостоятельно. У 21 больного применение Амоксиклава в комплексной терапии оказало положительный клинический эффект — улучшались общее состояние и самочувствие, уменьшалась интоксикация, на 3—5-й день лечения нормализовалась температура, исчезали клинические и рентгенологические признаки воспалительного процесса в легких, нормализовались показатели крови и мочи. У 4 больных эффект от проводимой терапии мы расценили как сомнительный, у 2 пациентов с пневмониями эффект отсутствовал, что потребовало отмены Амоксиклава и назначения антибиотиков-цефалоспоринов парентерально.

У 10 наблюдавшихся взрослых больных с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов (ангина, синуситы) течение заболевания в 6 случаях было среднетяжелым и в 4 — легким. Положительный клинический эффект от применения Амоксиклава в комплексной терапии мы отметили у 8 пациентов; у одного больного эффект был расценен как сомнительный, и в одном случае эффект отсутствовал.

У 14 взрослых больных Амоксиклав применялся для антибиотикопрофилактики гнойных послеоперационных осложнений в предоперационной подготовке в дозировке по 1 табл. 3 раза в день в течение 3 дней либо по следующей схеме: 1 табл. утром до операции и по 1 табл. вечером и утром следующего дня после операции. Получены хорошие результаты: послеоперационный период (операции холецистэктомия, аппендэктомия, надвлагалищная ампутация матки) у всех больных протекал гладко, гной-

ных осложнений не наблюдалось.

Клинический эффект был оценен как положительный у 11 больных и в 3 случаях он оценен как сомнительный, поскольку наряду с Амоксиклавом применялись и другие антибактериальные препараты.

Опыт применения Амоксиклава в детской практике касается 42 пациентов, из которых у 17 имели место бронхолегочные заболевания воспалительного характера: у 5 — пневмония, у 12 — бронхиты, осложнившие течение ОРВЗ (аденовирусное заболевание, парагрипп, РС-вирусная инфекция). Поводом для назначения амоксиклава у 15 детей послужили заболевания ЛОР-органов: острый тонзиллит, средний катаральный отит, синусит. В соответствии со спектром антимикробного действия Амоксиклав у 10 детей был применен при коклюше.

На основании приведенных критериев эффективности у 32 (76,2 %) больных детей эффект терапии оценен как положительный и у 10 (23,8 %) как сомнительный.

Наиболее отчетливое положительное действие Амоксиклава наблюдалось при бронхитах и воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. Терапия Амоксиклавом при указанных нозологических формах в подавляющем большинстве случаев была эффективной.

Из 5 детей, получавших Амоксиклав для лечения очаговой бронхопневмонии, у 3 отмечалось положительное действие препарата: температура нормализовалась на 2—3-й день от начала терапии, на 4-й день исчезали физикальные изменения в легких, а к концу курса лечения — рентгенологические признаки пневмонии.

При бронхитах успех терапии зависел от характера сопутствующего заболевания. У 9 больных проявления бронхита купировались на 3—4-й день от начала терапии. Эффект в этих случаях оценен как положительный. Так как у 3 пациентов имело место более затяжное течение бронхита, мы расценили эффект терапии Амоксиклавом у этих больных как сомнительный.

«Наиболее хорошие результаты были получены при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Амоксиклав был применен при тех формах гнойных ангин, при которых прежде назначались антибиотики в инъекциях. Во всех случаях терапии острых тонзиллитов эффект был хорошим. Нормализация температуры наблюдалась в первые дни с момента начала терапии, инфильтрация небных миндалин и патологический выпот исчезали к 4-му дню. Параллельно разрешению тонзиллита происходила нормализация гемограммы. Подобный быстрый эффект отмечен нами и при лечении гайморита. Использование Амоксиклава позволило избежать инъекций при гнойных ангинах и синуситах, что является существенным для детской практики.

Одним из показаний к антибиотикотерапии при

Таблица 2

Клиническая эффективность Амоксиклава у взрослых и детей при различных нозологических формах

Нозологические формы	Положительный эффект, %
Пневмония	76,9
Бронхит	72,2
Воспалительные заболевания ЛОР-органов	88
Коклюш	60
Профилактика гнойных послеоперационных осложнений	78,5

коклюше является препятствие колонизации *V. pertussis* на клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей. Для этой цели выбор антибиотиков ограничивается лишь теми препаратами, к которым возбудитель проявляет наибольшую чувствительность. Изучена чувствительность 38 штаммов *V. pertussis* к Амоксиклаву. Все исследованные штаммы оказались высоко чувствительны к данному препарату. Показаниями для проведения антибиотикотерапии при коклюше также являются осложнения, вызванные вторичной бактериальной флорой.

Исходя из показаний к антибиотикотерапии при коклюше, у 6 детей Амоксилав использован в ранние сроки болезни с целью препятствия адгезии и колонизации возбудителя в дыхательных путях. Дети были в возрасте 3—4 месяцев. Коклюш у этих детей протекал в среднетяжелой форме.

Эффект лечения оценивался по срокам обратного развития кашля и был положительным в том случае, когда к концу курса отмечалось уменьшение числа и снижение тяжести коклюшных приступов, что проявлялось уменьшением дыхательной недостаточности, исчезновением цианоза лица во время приступов кашля и улучшением общего состояния и самочувствия больного.

У 5 детей на фоне применения Амоксиклава можно было отметить уменьшение клинических проявлений коклюша на 14—18-й день болезни, в то время как у детей того же возраста и тяжести сроки обратной динамики кашля при естественном

Таблица 3

Терапевтическая эффективность Амоксиклава (%)

Эффект от проводимой терапии	Дети	Взрослые
Положительный	76,2	78,4
Сомнительный	23,8	15,7
Отсутствует	—	5,9

Таблица 4

Сравнение побочных реакций при терапии Амоксиклавом и ампициллином у детей

Побочные реакции	Амоксилав n=42	Ампициллин n=30
Аллергическая экзантема	3 (7,1 %)	6 (20 %)
Диарейный синдром	—	4 (13,3 %)
Кандидозный стоматит	1 (2,4 %)	—
Всего...	4 (9,5 %)	10 (33,3 %)

течении болезни в среднем составляют 34 дня.

Помимо воздействия на течение коклюша, у 4 больных Амоксилав был применен для лечения бронхита, осложнившего течение коклюшной инфекции. Показанием для назначения Амоксиклава служил бронхит, обусловленный вторичной бактериальной флорой. О развитии бронхолегочных осложнений, связанных с вторичной бактериальной флорой, свидетельствовало появление обильных разнокалиберных влажных хрипов, изменение характера мокроты, нарастание явлений дыхательной недостаточности. Во всех указанных случаях терапия Амоксиклавом оказала положительный эффект. Несмотря на то, что бронхиты при коклюше, как правило, затяжные, плохо поддаются антибактериальной терапии, назначение Амоксиклава способствовало исчезновению аускультативных изменений к 5—6-му дню с момента начала терапии, уменьшению признаков дыхательной недостаточности и снижению тяжести самих «коклюшных» приступов.

Таким образом, при коклюше Амоксилав может быть с успехом применен с целью воздействия на возбудитель коклюша и для терапии бронхита, осложнившего его течение. Суммарные показатели клинической эффективности Амоксиклава при различных заболеваниях и общий терапевтический эффект его применения представлены в табл. 2 и 3.

Переносимость Амоксиклава была удовлетворительной: всего у 9 (9,7 %) больных из 93 отмечались побочные явления, в том числе у 3 (7,1 %) детей и 4 (7,8 %) взрослых имела место аллергическая экзантема, у 1 (2,4 %) ребенка — грибковое поражение слизистой оболочки полости рта и у 2 (3,9 %) взрослых — диарейный синдром. Сравнение частоты и характера побочных реакций у детей при использовании отечественного препарата ампициллин и Амоксиклава выявило преимущество последнего (табл. 4). Число таких реакций на фоне терапии ампициллином было выше (33,3 % против 9,5 %).

Обращает на себя внимание отсутствие диарейного синдрома при использовании Амоксиклава в отличие от ампициллина. Токсических из-

Чувствительность бактериальных культур (%) к некоторым антибиотикам, определяемая методом стандартных дисков, содержащих 5—10 мкг антибиотика

Микроорганизмы (число штаммов)	Амоксилав	Ципрофлоксацин	Абактал	Таривид	Цефтизоксим	Тетрациклин	Левомецитин
Salmonella spp. (28)	92,9	92,9	78,6	64,3	100	78,6	78,6
Shigella spp. (30)	100	100	100	93,3	100	0	26,7
Klebsiella spp. (15)	66,5	60,0	66,5	66,5	100	86,6	66,5
Hafnia (15)	60,0	86,6	100	86,6	100	0	33,3
Citrobacter (25)	92,0	92,0	100	92,0	72,0	80,0	84,0
Enterobacter (28)	57,1	100	100	100	100	85,7	92,8
E. coli (34)	100	94,1	100	100	100	70,5	70,5
Proteus spp. (16)	87,5	100	100	100	87,5	37,5	50,0
S. aureus (18)	100	100	100	100	100	50,0	—
S. epidermidis (12)	100	100	100	100	—	—	—
Campilobacter spp. (14)	100	100	100	100	100	—	—

менений со стороны крови и мочи нами не отмечено.

Проведено сравнительное определение чувствительности ряда патогенных и условно-патогенных бактерий и микроорганизмов (представителей нормальной микрофлоры) к Амоксилаву и ряду других антимикробных препаратов, в т. ч. фторхинолонов (табл. 5 и 6). Использовали бактериальные культуры, полученные в основном от больных клиники инфекционных болезней МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского. Изучение чувствительности проводили с помощью метода стандартных дисков, содержащих 5—10 мкг антибиотика, на плотных питательных средах.

Наибольшую чувствительность к Амоксилаву проявляли сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка, кампилобактер, а также цитробактер, протей и стафилококки. Причем активность Амоксилава к указанным бактериям соответствует фторхинолонам и цефтизоксиму или близка к их

показателям. Значительное количество штаммов рода Klebsiella, Hafnia, Enterobacter устойчивы к действию Амоксилава.

Ввиду высокой частоты дисбиотических изменений кишечной микрофлоры в современных условиях представляют интерес данные, полученные при изучении чувствительности к Амоксилаву и ряду других антибиотиков бифидобактерий, лактобактерий, а также энтеробактерий, в т. ч. эшерихий, формирующих нормальный микробиоценоз кишечника.

Нами отмечено, что подавляющее большинство исследуемых штаммов бифидобактерий и все штаммы лактобактерий были устойчивы к Амоксилаву. В то же время цефтизоксим, рокситромицин, рифампицин, тетрациклин угнетают рост лакто- и бифидофлоры.

В заключение можно отметить, что Амоксилав является новым эффективным антибиотиком пенициллинового ряда, который может применяться у больных острыми респираторными вирусными заболеваниями, осложненными пневмониями, бронхитами, воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, коклюшем, а также в качестве средства антибиотикопрофилактики гнойных послеоперационных осложнений.

Амоксилав может назначаться: у взрослых — в дозировке по 625 мг 3 раза в день, у детей — в зависимости от возраста и тяжести течения заболевания, длительность курса — 7—10 дней.

Преимуществом Амоксилава является наличие детской формы (суспензия и капли), которая дает возможность широко использовать его в педиатрической практике.

При применении Амоксилава отмечается хорошая его переносимость больными — лишь в 9 (9,7%) случаях наблюдались побочные явления.

Амоксилав может быть рекомендован в широкую медицинскую практику.

Таблица 6

Чувствительность (%) бифидофлоры, лактофлоры и энтеробактерий к некоторым антибиотикам, определяемая методом стандартных дисков, содержащих 5—10 мкг антибиотиков

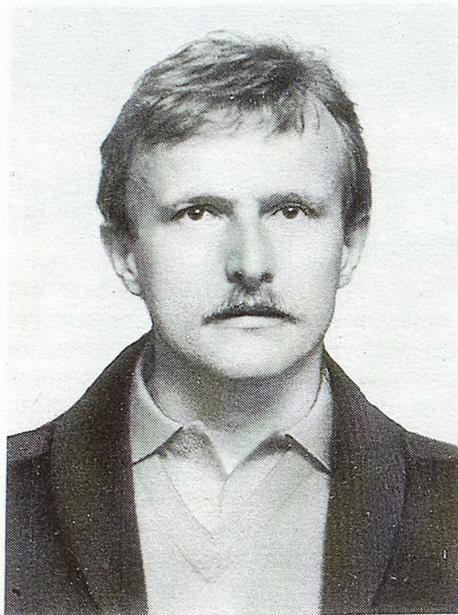
Препарат	Bifidobacterium spp. (15)	Lactobacterium spp. (12)	Enterobacteriaceae spp. (113)
Амоксилав	6,6	б/и	90,2
Ципрофлоксацин	б/и	б/и	92,0
Абактал	б/и	б/и	91,1
Пефлацин	б/и	б/и	90,2
Таривид	б/и	б/и	81,4
Фосфомицин	б/и	б/и	61,9
Пипемидиновая кислота	б/и	б/и	100
Цефтизоксим	100	83,3	95,5
Тетрациклин	—	91,2	61,9
Рокситромицин	100	100	—
Рифампицин	—	100	—

Примечание. б/и — без изменений.

УДК 615.281.035+[616.6+616:2]—022—053.2—085.281

Райко Кенда¹, Маргарета Каплар², Алойз Грегориц³, Дора Йелер¹,
Тоне Кунстель¹, Мета Аццетто¹, Аленка Смоле⁴

ЛЕЧЕНИЕ АМОКСИКЛАВОМ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ И РЕСПИРАТОРНЫХ ОРГАНОВ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



Д-р РАЙКО КЕНДА родился в 1952 году в Любляне, Словения. Медицинский факультет в Любляне окончил в 1976 году. В 1983 году прошел усовершенствование в США, где специализировался в педиатрии. Степень магистра была присуждена ему в 1987 году. Сейчас он работает в качестве заместителя директора Городской детской больницы Университетского клинического центра в Любляне.

Область, которая особенно интересует его,— это педиатрическая нефрология, в частности урологические инфекции, являющиеся темой его докторской диссертации.

Введение

В последнее время широкое и часто необоснованное применение антибиотиков привело к тому, что значительно увеличилось число штаммов бактерий, устойчивых к одному или нескольким антибиотикам.

Одним из главных механизмов развития бактериальной устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином является образование бета-лактамаз, которые гидролизуют молекулу антибиотика [1]. С расщеплением бета-лактамной связи антибиотик теряет свою бактерицидную эффективность [2].

В последние годы растет число бактериальных штаммов, образующих бета-лактамазы, и таким образом лечение бета-лактамами антибиотиками все чаще становится неэффективным [3—4].

Открытие субстанций, способных к необратимому связыванию с бета-лактамазами, позволило бы решить проблему бактериальной устойчивости. Идея о таком решении проблемы появилась уже в 1956 году, однако клинически она стала осуществляться только в 1976 году, когда открыли клавулановую кислоту [5].

Клавулановая кислота является продуктом метаболизма грибка *Streptomyces clavuligerus*, она — конкурирующий необратимый ингибитор бета-лактамаз (типа 2, 3, 4 и 5, но не типа 1), которые образуют грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные штаммы бактерий [6]. Клавулановая кислота имеет бета-лактаманную структуру, подобную амоксициллину, однако она не обладает бактерицидным действием. Хорошо комбинируется с амоксициллином. Проявляет большую склонность к бета-лактамазам, чем амоксициллин, и образует с ними устойчивые, неактивные комплексы. Таким образом предотвращается разложение амоксициллина [7—8].

Амоксиклав представляет собой комбинацию антибиотика широкого спектра амоксициллина и клавулановой кислоты в соотношении 4:1.

¹ Университетский клинический центр, Городская детская больница, г. Любляна

² «ЛЕК» (Любляна), Научный центр, г. Загреб

³ Общая больница Марибор, г. Марибор

⁴ Университетское учреждение по здравоохранению и социальной защите, г. Любляна

Ингибируя бета-лактамазы, клавулановая кислота препятствует гидролизу амоксициллина, и до того устойчивые штаммы бактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides spp.*) становятся вновь чувствительными к амоксициллину [9]. Оба ингибитора быстро всасываются после перорального применения, спустя 45 минут достигается максимальная концентрация в сыворотке, выделяются с мочой в активном виде, период полураспада для обеих субстанций составляет приблизительно 1 час [10, 11]. Такая комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты часто является лекарством выбора в лечении инфекций респираторных и мочевых органов в педиатрической практике, так как расширяет спектр действия амоксициллина и одновременно сохраняет традиционную нетоксичность пенициллина [11].

Целью исследований являлось сравнение эффективности Амоксиклава с другими часто применяемыми пероральными химиотерапевтическими средствами в лечении инфекций мочевых органов у грудных детей, детей дошкольного возраста и подростков, а также в лечении инфекций респираторных органов у грудных детей и детей дошкольного возраста. Наряду с этим нас интересовала также частота побочных явлений и чувствительность выделенных бактерий к применяемым лекарствам.

БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования проводились в трех различных группах. Во всех трех случаях шла речь об открытых, сравнительных опытах, где мы методом случайного отбора распределили детей в испытуемые и контрольные группы. В опыты не включали детей с известной сверхчувствительностью к применяемым лекарствам и детей, которые одновременно принимали какие-нибудь другие антимикробные лекарства, т. е. пораженных болезнью или находящихся в клиническом состоянии, которое могло бы оказать влияние на процесс лечения. Амоксиклав назначали в дозе 20—40 мг/кг веса тела в три приема в виде капель, суспензии или таблеток. Остальные лекарства давали по указаниям производителей. Лечение длилось 10 дней.

Первое исследование: грудные дети и дети дошкольного возраста с инфекциями мочевых органов

Исследование охватило 46 детей с бактериальной инфекцией мочевых органов. Их возраст — от 1 месяца до 7 лет, средний возраст составлял 3,6 года. Девочек было 38, а мальчиков 8. В основной (испытуемой) группе было 22 ребенка, а в контрольной — 24. Учитывая анамнез, клинические признаки, выделенную из мочи культуру и предварительные исследования, случаи

инфекции были разделены на четыре группы, а именно: первичные асимптоматические инфекции (4 случая), первичные симптоматические инфекции (30 случаев), повторяющиеся симптоматические инфекции с аномалиями мочевых органов (8 случаев) и повторяющиеся симптоматические инфекции без аномалий мочевых органов (4 случая). Между основной и контрольной группами не было статистически значимых различий относительно пола, возраста и вида инфекции ($p > 0,05$).

Основным условием для включения в опыт было наличие выделенного из мочи возбудителя, чувствительного одновременно и к Амоксиклаву, и к одному из сравниваемых химиопрепаратов, которым лечили детей из контрольной группы. Для сравнения мы применяли следующие химиопрепараты: котримоксазол, Левантин (нифуртоинол) и цефаклор. Котримоксазолом лечили 16 детей, цефаклором — 7 и нифуртоинолом — 1.

С 3-го по 5-й день лечения у всех больных провели посев мочи и повторили его через 7—14 дней после окончания лечения. В оценке успешности лечения учитывались только бактериологические результаты и побочные явления, потому что у всех больных клинические признаки во время лечения исчезли. Результаты расценивались как очень хорошие, когда промежуточные и конечные посева были отрицательными и не было побочных явлений. Если при отрицательных результатах посева в промежуточных и конечных анализах имелись легкие побочные явления, результат считался хорошим. Результат лечения расценивали как неудовлетворительный, когда промежуточные или конечные посева мочи были положительными и/или имелись тяжелые побочные явления.

Желая определить чувствительность бактерий к применяемым химиотерапевтическим средствам, в мае и июне 1990 г. нами были проанализированы все положительные анализы на мочевые культуры (117) из образцов мочи в Городской детской больнице. Выделенные бактерии были подвержены тесту агардиффундирующим методом по ICS (International Collaborative Study). Использовали питательную среду Мюллер — Хинтона (Торлак). Результаты оценивались по указаниям производителя дисков следующим образом: бактерии чувствительные (++) , частично чувствительные (+) или устойчивые (0) к химиотерапевтическому средству.

Второе исследование: дети и подростки с инфекциями мочевых органов

В исследование включили 44 ребенка и подростка обоих полов с острыми осложнениями и неосложненными инфекциями мочевых органов и с повторяющимися неосложненными инфекциями мочевых органов. Испытуемым было от 4 до 18 лет, средний возраст составлял 8 лет. Девочек было 39, а мальчиков — 5. 24 ребенка были

Таблица 1

Бактерии, выделенные из мочи 90 грудных детей, детей дошкольного возраста и подростков с инфекцией мочевых органов

Изолированные бактерии	Основная группа		Контрольная группа	
	число больных	%	число больных	%
<i>E. coli</i>	42	88	43	88
<i>Enterococcus</i>	3	6	3	6
<i>Proteus mir.</i>	2	4	1	2
<i>Proteus spp.</i>	1	2	—	—
<i>Citrobacter</i>	—	—	1	2
Cocci	—	—	1	2
Всего...	48	100	49	100

пролечены Амоксиклавом, а 20 — котримоксазолом. Мы включили в опыт только тех больных, у которых микроорганизмы, выделенные из мочи, были чувствительны к Амоксиклаву или котримоксазолу. Основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту и виду инфекции ($p > 0,05$).

Результаты лечения считались очень хорошими, когда отмечалось субъективное и клиническое улучшение в течение первых 48 часов после начала лечения. Помимо того, характерная бактериурия исчезла к 5-му дню лечения, цитологические показатели анализа мочи значительно улучшены к концу лечения, а побочных действий лекарства не отмечалось. Как хорошие результаты оценивались случаи, когда появилось субъективное и клиническое улучшение к 4-му дню терапии и когда исчезла характерная бактериурия до конца лечения. Побочные действия лекарств были слабыми. Все остальные случаи считались неудовлетворительными результатами лечения. В эту группу включены также случаи с стойкой инфекцией, суперинфекцией и повторной инфекцией в период лечения или в течение 14 дней после окончания лечения.

Таблица 2

Результаты лечения у 90 грудных детей, детей дошкольного возраста и подростков с инфекцией мочевых органов

Результаты лечения	Основная группа		Контрольная группа	
	число больных	%	число больных	%
Очень хороший	32	69,6	34	77,3
Хороший	5	10,8	1	2,2
Неудовлетворительный	9	19,6	9	20,5
Всего . . .	46	100	44	100

Таблица 3

Чувствительность *E. coli* к применяемым антибиотикам (в процентах)

Лекарство	Амокси- клав			Цефа- клов			Котри- мокса- зол			Нифур- тоинол		
	++	+	0	++	+	0	++	+	0	++	+	0
<i>E. coli</i> $n=100$	83	17	0	89	10	1	64	6	30	58	41	1

Примечание ++ — чувствительна, + — частично чувствительна, 0 — устойчива.

Третье исследование: грудные дети и дошкольники с инфекциями респираторных органов

Исследование охватило 63 детей с инфекцией респираторных органов. 5 детей болели инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, 44 ребенка — инфекцией нижних дыхательных путей, а 14 — комбинированной инфекцией. Возраст детей от 1 месяца до 6 лет, средний возраст составлял 18 месяцев. Девочек было 32, а мальчиков 31. В основной группе (применяли Амоксиклав) было 30 детей, а в контрольной (цефадроксил) — 33. Основная и контрольная группы статистически не отличались значительно между собой в отношении пола, возраста и локализации инфекции ($p > 0,05$).

Результаты лечения считались очень хорошими, когда появилось субъективное, клиническое и лабораторное улучшение болезни без побочных явлений. Результаты лечения были хорошими при тех же клинических и лабораторных параметрах, указанных выше, но с наличием слабых побочных явлений. Результаты считались неудовлетворительными, когда не было улучшения вышеуказанных параметров, при бактериологически доказанных суперинфекциях, реинфекциях или рецидивах (во время лечения или непосредственно после окончания лечения) или/и при более опасных побочных явлениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Инфекции мочевых органов

Для наглядности и потому что результаты обеих групп детей с инфекциями мочевых органов подобны, они даются здесь в объединенном виде. Согласно ожиданиям, бактерией, которую чаще всего выделяли из мочевой культуры была *E. coli* (у 94 % больных). В основной группе у 2 больных высевали из мочи 2 штамма микроорганизмов, а в контрольной — у пяти больных (табл. 1).

Таблица 4

Результаты лечения 63 грудных и маленьких детей с инфекцией респираторных органов

Результаты	Амоксилав n=30	Цефадроксил n=33
Очень хороший+хороший	25 (83 %)	25 (75,6 %)
Неудовлетворительный	5 (17 %)	8 (24,4 %)

Лечение Амоксилавом было успешным у 81 % больных, а лечение контрольными лекарствами у 79 % больных (табл. 2). Различия между испытуемой и контрольной группами не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

В целях выяснения чувствительности бактерий к наиболее часто используемым пероральным противомикробным средствам было проанализировано 117 положительных уринокультур. *E. coli* была выделена в 100 случаях, *Klebsiella spp.* — в 9, *Enterococcus* — в 8, *Proteus mirabilis* — в 7, *Staphylococcus epidermidis* — в 4, *Pseudomonas aeruginosa* — в 3, *Streptococcus agalactiae* — в 2 и *Citrobacter* — в 2 случаях. По одному возбудителю из чистой культуры высевалось 100 раз, по два вида бактерий — 16 раз, из одной культуры было высеяно три возбудителя. Так как число бактерий, за исключением *E. coli*, было незначительным для статистической обработки, а в нашем эксперименте была высеяна в подавляющем большинстве случаев именно *E. coli* (у 98 % больных), в табл. 3 представлена чувствительность *E. coli* к препаратам, которые использовались в эксперименте.

2. Инфекции респираторных органов

Лечение Амоксилавом было успешным у 83 % больных, лечение цефадроксилем у 75,6 % (табл. 4). Различия между обеими группами не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

3. Побочные явления

Частота и интенсивность побочных явлений во всех трех исследованиях приведены в табл. 5. В испытуемых группах было 14 случаев легких побочных действий, 5 случаев средней тяжести и 1 случай тяжелого побочного действия — всего 20 (26 %) случаев. В большинстве случаев речь шла о нарушениях пищеварения, только у одного больного проявились изменения на коже, а у двух речь шла о комбинации изменений на коже и нарушений пищеварения. Ни для одного симптома нельзя было с уверенностью утверждать, что он обусловлен терапией. Лечение прекратили из-за побочных действий у 2 больных с респираторными заболеваниями, леченных Амоксилавом, и у 2 таких же больных, леченных цефадроксилем.

Таблица 5

Частота и интенсивность побочных явлений у 153 грудных детей, дошкольников и подростков с инфекцией мочевых или респираторных органов, леченных Амоксилавом и контрольными лекарствами

Побочные явления	Амоксилав n=76	Контрольные препараты n=77
Отсутствуют	56 (74 %)	68 (88 %)
Легкие	14 (18 %)	6 (8 %)
Средние	5 (7 %)	2 (3 %)
Тяжелые	1 (1 %)	1 (1 %)

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей инфекции респираторных органов являются самыми частыми бактериальными инфекциями. Второе место занимают бактериальные инфекции мочевых органов. Это та область, где накопился большой опыт эффективного применения амоксициллина и клавулановой кислоты. Анализ многочисленных статей показывает, что мочевые инфекции вылечиваются приблизительно у 95 % неотобранных больных и у 60—80 % больных с неосложненными и осложненными инфекциями мочевых органов [9], что подтверждает и наше исследование (81 %).

Предпосылкой хорошей клинической эффективности химиотерапевтического средства является чувствительность к нему бактерии. Лечащий врач, получивший результаты мочевой культуры раньше, чем антибиограмму, должен из соответствующих лекарств выбрать препарат, применение которого характеризуется наименьшей вероятностью появления у бактерии устойчивости к нему. Анализ мочевых культур в нашем исследовании показал высокий процент чувствительности *E. coli* к Амоксилаву и цефаклору, немного меньший к нифуртоинолу и самый низкий к котримоксазолу.

Описанные результаты показывают, что Амоксилав успешно лечит первичные и повторяющиеся инфекции мочевых органов у грудных детей, детей-дошкольников и подростков. Из-за высокой чувствительности самого частого возбудителя инфекции мочевых органов — *E. coli* — к Амоксилаву лечение будет успешным и тогда, когда по различным причинам в нашем распоряжении имеются только "dip slide" методы (Uricult, Uriline, Uritest) без антибиограммы.

В лечении инфекций респираторных органов у грудных детей и детей-дошкольников Амоксилав оказался более успешным и лучшим лекарством, чем цефадроксил, несмотря на то, что различия не являются достаточно большими для статистической значимости ($p > 0,05$).

Средних и более тяжелых побочных явлений как у Амоксилава, так и у контрольных лекарств,

мало, и из-за них лечения, за редким исключением, не надо прекращать. Немного побольше у Амоксиклава оказалось легких побочных явлений, в том числе легких нарушений пищеварения, которые, однако, не влияли на течение лечения. Во всяком случае Амоксиклав значительно расширил выбор антимикробных лекарств при лечении инфекций мочевых и респираторных органов в педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ball A. P., Davey P. G., Gedden A. M. et al.* Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical, bacteriological and pharmacological study // *Lancet*.— 1980.— Vol. 1.— P. 620—623.
2. *Barry A. L., Jones R. N.* Bacterial Antibiotic Resistance Before and After Clinical Application in the United States // *Bull. N. Y. Acad. Med.*— 1987.— Vol. 63.— P. 217—230.
3. *Brogden R. N., Carmine A., Heel R. C. et al.* Amoxicillin / clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use // *Drugs*.— 1981.— Vol. 22.— P. 337—362.
4. *Hamilton Miller J. M. T.* Beta-lactamases and their Clinical

- Significance // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1982.— Vol. 9, Suppl. B.— P. 11—19.
5. *Meyers B. R.* Bacterial Resistance: Exploring the Facts and Myths // *Bull. N. Y. Acad. Med.*— 1987.— Vol. 63.— P. 211—216.
 6. *Neu H. C. Penicillins V.* // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / Ed. G. L. Mandell et al.— New York: Willey, 1985.— P. 166—181.
 7. *Neu H. C., Fu K. P.* Clavulanic acid a novel inhibitor of beta-lactamases // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1987.— Vol. 14.— P. 650—655.
 8. *Parker R. M., Eggleston M.* Beta-lactamase Inhibitors: Another Approach to overcome Antimicrobial Resistance // *Infect. Control*.— 1987.— Vol. 8.— P. 36—40.
 9. *Reading C., Coole M.* Clavulanic acid. A Beta-lactamase Inhibiting Beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1977.— Vol. 11.— P. 852—857.
 10. *Todd P. A., Benfield P.* Amoxicillin / Clavulanic Acid. An Update of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use // *Drugs*.— 1990.— Vol. 39.— P. 264—307.
 11. *Wise R.* Beta-lactamase inhibitors // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1982.— Vol. 9, Suppl. B.— P. 31—40.

Поступила 06.02.92

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24—002—085.281

С. А. Булгаков, В. Е. Ноников, И. Д. Копылев
**АМОКСИКЛАВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

НИИ Пульмонологии МЗ РФ, г. Москва



БУЛГАКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ — доктор медицинских наук заведующий лабораторией клинической фармакологии НИИ пульмонологии МЗ РФ. Занимается проведением клинических испытаний новых отечественных и зарубежных лекарственных препаратов. Является автором 91 научной публикации, в том числе 1 монографии.

В сообщении освещаются данные клинического изучения эффективности нового бета-лактамазно-го антибиотика — Амоксиклава в лечении воспалительных заболеваний легких.

Клинические испытания проводились открытым способом в НИИ пульмонологии МЗ РФ и в отделении пульмонологии Центральной клинической больницы Лечебно-оздоровительного объединения. Всего было обследовано 30 человек, из них 19 мужчин и 11 женщин в возрасте 22—72 лет (средний возраст 50,5 года).

По нозологическим формам пациенты распределялись следующим образом:

- острая пневмония — 17 больных;
- обострение хронического бронхита — 11 пациентов, из них 4 с бронхиальной астмой: одна больная atopической бронхиальной астмой с гиперчувствительностью на домашнюю пыль, 3 больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой;
- бронхоэктатическая болезнь — 1 больной;
- стрептококковый бактериальный эндокардит — 1 больной.

Дозировка Амоксиклава составила 3 табл. в сутки (по 1 табл. 3 раза в день через каждые 8 часов), большинство пациентов получали препарат от 6 до 10 дней, в среднем 8,2 дня, трое больных принимали препарат длительно — в течение 14, 21, 24 дней (диагнозы: правосторонняя пневмония единственного легкого; двусторонняя пневмония, бактериальный эндокардит), что было вызвано тяжестью их состояния.

Больные с обострением бронхолегочной инфекции поступали на 3—5-й день от начала заболевания, а пациент с бактериальным эндокардитом — спустя месяц после неэффективного амбулаторного лечения. У половины больных лечение началось с Амоксиклава, у других больных препарат назначался после предварительной антибактериальной терапии: гентамицином, таривидом, фортумом, т. е. в первом случае Амоксиклав выступал как антибиотик 1 ряда, во втором случае — 2 ряда.

Из сопутствующих значимых заболеваний у трех пациентов отмечались:

- сахарный диабет — инсулинозависимый, средней тяжести;
- доброкачественная опухоль головного мозга;
- умеренно выраженное обострение хронического панкреатита.

До лечения проводилось бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности при помощи тест-дисков. Из мокроты высевались: пневмококк — 15 случаев, зеленящий стрептококк — 9, клебсиелла — 1, кишечная палочка — 1, энтеробактерии — 2, в одном случае — смесь пневмококка с грибами рода аспергиллюс и кандиды. В единственном случае при исследовании сыворотки крови методом РСК обнаружены антитела к микоплазме пневмонии, что может указывать на смешанную этиологию заболевания.

При бактериологическом исследовании крови больного, страдающего бактериальным эндокардитом, получен рост зеленящего стрептококка.

Эффективность терапии определялась лечащим врачом и самим больным на основании скорости исчезновения симптомов интоксикации, нормализации температуры тела и рентгенодинамических данных, а также лабораторных показателей, в том числе биохимии крови. Специально оценивалось побочное действие препарата.

Оценка эффективности имела следующие градации:

отличная — быстрое и явное улучшение состояния (в первые 3 суток) с нормализацией лабораторных показателей через 7 дней;

удовлетворительная — улучшение состояния больных с положительной динамикой лабораторных показателей к концу лечения;

плохая — отсутствие улучшения общего самочувствия и лабораторных показателей.

Разрешение воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате с улучшением общего самочувствия достигнуто у 27 больных, при этом эффект, оцененный как «отличный», достигнут у 10 больных, как «удовлетворительный» — у 17 больных. У двух пациентов терапия оказалась неэффективной, что потребовало смены антибактериального препарата. В первом случае у больного 53 лет пневмония осложнилась парапневмоническим плевритом, во втором случае у больной 65 лет, страдающей инсулинозависимым диабетом, при бактериальном исследовании выявлена смешанная флора — пневмококк и грибы рода аспергиллюс и кандиды. Еще у одной пациентки Амоксиклав был отменен в связи с развитием у нее отека Квинке: в анамнезе у этой больной поливалентная лекарственная аллергия, проявляющаяся крапивницей на линкомицин, алоэ, препараты йода, а в сыворотке крови в момент госпитализации отмечалось повышение уровня IgE в 2 раза. Почти у всех больных применение Амоксиклава сочеталось с терапией отхаркивающими препаратами, бронхорасширяющими и противогрибковыми средствами.

Оценка побочных эффектов и нежелательных реакций показала, что в целом пациенты переносили новый препарат удовлетворительно. Лекарственной непереносимости в виде крапивницы, обострения гастрита не отмечалось, лишь в одном случае у пациентки развился отек Квинке, описанный выше. В двух случаях отмечались побочные эффекты в виде диспепсических расстройств, выражавшихся в эпизодическом подташнивании и усилении отрыжки воздухом, что не требовало отмены препарата. У двух пациентов с исходно низким содержанием кишечной палочки на фоне приема препарата в кишечном содержимом появились клебсиеллы до 15 % и энтеробактерии при нормализации общего количества кишечной палочки и снижении количества бифидобактерий,

фиксируемые микробиологические изменения сопровождались умеренно выраженной диареей на протяжении 4 и 8 дней.

У 4 пациентов отмечено транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ГГТ, возвратившееся к исходному уровню к концу лечения. Существенного влияния на содержание общего числа элементов белой и красной крови при приеме Амоксиклава не выявлено, изменения уровней иммуноглобулинов также не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1. Препарат Амоксиклав фирмы «ЛЕК» (Любляна) проявил себя в клинических испытаниях эф-

фективным антибиотиком в лечении воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

2. Суточная доза препарата — по I табл. 3 раза в день, суммарно 1,5 г амоксициллина и 375 мг клавулановой кислоты, является эффективной.

3. Число побочных эффектов при использовании Амоксиклава незначительно, часть из них носит преходящий характер.

Таким образом, можно с уверенностью отметить, что появление нового оригинального антибиотика — Амоксиклава, безусловно, расширяет возможности клиницистов в лечении воспалительных заболеваний легких.

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233/24—022—053.3—085.281

Г. Ф. Панкова, Е. В. Сорокина, Т. А. Животкевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИКЛАВА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, детская инфекционная больница
№ 12, Москва



ПАНКОВА ГАЛИНА ФЕДОРОВНА — канд. мед. наук старший научный сотрудник отдела пульмонологии НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ Российской Федерации. Занимается вопросами антибиотикотерапии, разработкой оптимальных режимов современных антибиотиков, вопросами лечения острой пневмонии у детей раннего возраста и особенностями ее течения на современном этапе. Является автором 40 печатных работ.

Болезни органов дыхания занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости детей. До настоящего времени болезни органов дыхания,

в том числе и острые пневмонии, имеют существенный удельный вес в структуре младенческой смертности. Смертность детей, умерших в возрасте до

1 года от болезней органов дыхания, в 1989 г. в Российской Федерации составила 67,9 на 10 000 родившихся, от пневмонии — 41,6 на 10 000 родившихся. Вместе с тем следует считать, что пневмонию как причину смерти в подавляющем большинстве случаев в современных условиях можно предотвратить. Своевременная и адекватная антибактериальная терапия является решающим фактором эффективности лечения инфекций нижних дыхательных путей у детей.

Из всего арсенала антибиотических средств наиболее широкое применение в педиатрической практике получила группа пенициллинов в связи с высокой эффективностью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Однако в последние годы отмечено уменьшение эффективности старых пенициллинов, в том числе такого популярного антибиотика, как ампициллин, в связи с распространенностью ампициллиноустойчивых штаммов. Одной из основных причин устойчивости к бета-лактамам антибиотикам является распространение среди микробов-возбудителей продуцентов β -лактамаз — ферментов, инактивирующих β -лактамы, превращая их в лишённые антибактериальной активности молекулы.

Раскрытие механизмов устойчивости к β -лактамам антибиотикам явилось основой поиска веществ, подавляющих активность разрушающих ферментов и защищающих тем самым антибактериальные свойства антибиотика. К таким препаратам относится клавулановая кислота.

Комбинация старых пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз восстанавливает и даже повышает антибактериальную активность в отношении антибиотикоустойчивых штаммов, расширяет спектр действия антибиотика. К таким новым комбинированным препаратам относится Амоксиклав, содержащий амоксициллин и ингибитор β -лактамаз — клавулановую кислоту. Этот антибиотик производится фирмой «ЛЕК» (Словения).

В настоящем сообщении обобщаются результаты оценки клинической эффективности использования Амоксиклава при остром бронхите и пневмонии у детей раннего возраста. Под нашим наблюдением было 30 детей в возрасте от 8 месяцев до 3 лет, находившихся на лечении в отделении острых респираторных инфекций детской инфекционной больницы № 12 г. Москвы, являющейся базой отдела пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава Российской Федерации.

Амоксиклав назначали детям в острый период заболевания внутрь. В 1 мл раствора содержалось 50 мг амоксициллина и 12,5 мг клавулановой кислоты. Препарат назначали из расчета 30—40 мг/кг массы тела с интервалом 8 часов. Продолжительность лечения была 7—10 дней.

Бактериологическое исследование мокроты выявило у 5 детей наличие *Streptococcus pneumoniae*, у 4 детей — *Haemophilus influenzae*, у 1 — *Staphylococcus aureus* и у 1 — смешанную микрофлору: *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*, которые были чувствительны к Амоксиклаву. У остальных больных микрофлора не была обнаружена.

До назначения антибиотика и по окончании терапии исследовали периферическую кровь. Определяли количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ, проводили исследование мочи на содержание патологических элементов (лейкоциты, эритроциты, цилиндры), рентгенологическое обследование.

Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам, по результатам рентгенологического обследования, а также по изменению лабораторных показателей.

Детям с пневмонией (у 9 была диагностирована очаговая, у 2 сегментарная пневмония) Амоксиклав назначали на 3—4-й день заболевания при умеренном токсикозе, фебрильной температуре, катаральных явлениях в легких.

Под влиянием проводимого лечения отмечали снижение температуры или ее нормализацию на 2—4-й день после назначения препарата, у больных реже становился кашель, уменьшалось количество влажных мелкопузырчатых хрипов в легких или они исчезали вовсе на 5—7-й день приема Амоксиклава.

При сегментарной пневмонии укорочение перкуторного звука над легкими и ослабление дыхания значительно уменьшались по интенсивности на 7—8-й день лечения Амоксиклавом. В те же сроки отмечалась положительная динамика рентгенологических изменений.

Полный терапевтический эффект достигался на 8—10-й день использования препарата, после чего Амоксиклав отменяли. В дальнейшем больным проводили общеукрепляющую терапию.

У 2 из 11 детей, больных пневмонией, клинический эффект не был получен. Препарат был отменен на 3-й день после его назначения и начато лечение другим антибиотиком.

19 детей получали Амоксиклав по поводу острого бронхита, развившегося на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Препарат назначали на 2—3-й день поступления в стационар при стойкой фебрильной температуре, частом влажном кашле с мокротой желто-зеленого цвета, катаральных явлениях в легких. При рентгенологическом обследовании были выявлены признаки бронхита.

Улучшение общего состояния, нормализацию температуры отмечали на 2—3-й день лечения. На 5—7-й день терапии уменьшался кашель, исчезали влажные разнокалиберные хрипы. Клинический эффект был получен у 18 из 19 детей.

Побочное действие Амоксиклава (диспепсические явления) было отмечено только у 1 ребенка в возрасте 12 месяцев на 3-й день применения препарата.

Контрольную группу составили 15 детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет, страдавших острым бронхитом, лечившихся ампициллином в суспензии в дозе 70—100 мг/кг массы с интервалом 6 часов. Продолжительность лечения составляла 5—10 дней.

Следует заметить, что в контрольной группе клинический эффект был получен только у 7, а побочные явления отмечены у 6 детей: у 3 отмечались выраженные диспепсические проявления (рвота, жидкий стул), у 3 — аллергическая сыпь, в связи с чем препарат был отменен на 2—3-й день

лечения.

Возможность использования Амоксиклава у детей внутрь позволила, наряду с успешной терапией, избежать болезненных инъекций и возможных парентеральных заражений вирусным гепатитом, СПИД.

Итак, настоящее сообщение свидетельствует о клинической эффективности Амоксиклава при использовании его у детей с инфекцией нижних дыхательных путей. Представляется целесообразным широкое использование его в педиатрической практике.

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

© С. Г. БОЙКОВ, 1992

УДК 615.281.07

С. Г. Бойков

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРЕПАРАТА АМОКСИКЛАВ

Кафедра педиатрии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургского педиатрического медицинского института

Амоксиклав является комбинацией пенициллинового антибиотика амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз клавулановой кислоты. Низкая токсичность и хорошая фармакокинетика, свойственные пенициллиновым препаратам, в сочетании с довольно широким спектром действия явились основанием для изучения действия этого антибиотика у детей раннего возраста. К настоящему времени имеется опыт применения данного препарата, а также его аналога аугментина за рубежом, в том числе у детей раннего возраста.

Для испытания были получены лекарственные формы для назначения внутрь:

1. Амоксиклав капли

Флаконы с сухим веществом для приготовления 20 мл водного раствора, содержащего в 1 мл 50 мг амоксициллина тригидрата и 12,5 мг калиевой соли клавулановой кислоты.

2. Амоксиклав суспензия форте

Флаконы с сухим веществом для приготовления 100 мл водного раствора, содержащего в 5 мл 250 мг амоксициллина тригидрата и 62,5 мг калиевой соли клавулановой кислоты.

Препарат применялся у 38 детей первых трех лет жизни. В зависимости от возраста и особенностей патологии они были разделены на три группы (табл. 1).

Исследование действия препарата проводилось

у детей раннего возраста (в основном до 3 лет), из них 9 (23,7 %) новорожденных.

Амоксиклав в основном применялся при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов — у 29 (76,3 %) детей, реже при кишечных инфекциях — у 9 (23,7 %) детей (табл. 2).

У значительной части этих больных имелась сопутствующая патология, особенно в 1-й группе, что будет проанализировано при обсуждении результатов лечения.

Возбудители инфекции определялись в различном патологическом материале в зависимости от локализации процесса.

Таблица 1

Характеристика групп больных

Группы	Возраст	Пол		Итого
		м	ж	
1-я	Новорожденные (1—28 сут.)	4	4	8
2-я	Дети первых 5 месяцев жизни (из них новорожденных)	8	4	12
		(1)		
3-я	Дети от 3 мес. до 3 лет	11	7	18
	Всего	23	15	38

Примечание. В 3-ю группу вошел 1 ребенок в возрасте 4 года 6 месяцев.

Таблица 2

Распределение больных по нозологическим формам

Патология	Группы больных			Итого
	1-я	2-я	3-я	
Пневмония	6	—	1	7
Бронхит, трахеобронхит	1	2	2	5
Острый гнойный средний отит	1	—	9	10
Трахеобронхит+гнойный отит	—	1	—	1
Синуит	—	—	4	4
Ангина лакунарная+синуит	—	—	1	1
Ангина+гнойный отит	—	—	1	1
Острая кишечная инфекция	—	—	—	—
эшерихиоз	—	2	—	2
стафилококковая	—	1	—	1
клебсиеллезная	—	2	—	2
протейная	—	1	—	1
дизентерийная	—	1	—	1
невьясненной этиологии	—	2	—	2
Всего...	8	12	18	38

При пневмонии и трахеобронхите проводились повторные (от 3 до 8) посева аспириата мокроты, получаемого либо из трахеи при ее интубации, либо из верхних дыхательных путей. Для получения аспириата использовалось устройство для забора жидкости однократного применения ТУ 64—2—218—78, подсоединяемое к электроотсосу. Эта процедура, как правило, проводилась у новорожденных детей с целью освобождения дыхательных путей от мокроты. При высевах учитывались лишь значимые бактериальные культуры: с большим количеством бактерий (10^4 — 10^5 в 1 мл), повторно выделяемые, с множественными полинуклеарными клетками.

Остальные посева делались по общепринятой методике, однако всегда учитывались вышеперечисленные критерии оценки этиологической роли

микробактерии. Этиология инфекции была выявлена у 27 (71 %) больных (табл. 3).

Изучено 113 штаммов микроорганизмов, выделенных из клинического материала. Чувствительность к антибиотикам определялась методом диффузии в агар (на среде АГВ) с помощью стандартных дисков.

Проведено сравнение действия Амоксициклава с ампициллином и цефотаксимом (клафоран) в отношении 13 видов бактерий (табл. 4). Полученные данные показывают, что Амоксициклав обладал большим эффектом не только по сравнению с ампициллином, но даже и цефотаксимом. Особенно это касалось условно-патогенных грамотрицательных бактерий, прежде всего эшерихий, где устойчивость к Амоксициклаву отмечалась только в 22 %, в то время как к ампициллину — в 67 %, а к цефотаксиму — в 33 %. Показателен эффект Амоксициклава в отношении клебсиелл, отличавшихся чрезвычайно высокой устойчивостью к другим антибиотикам: резистентность к Амоксициклаву — 31 %, к ампициллину — 91 %, к цефотаксиму — 75 %. Однако энтеробактерии, флавобактерии были устойчивы к Амоксициклаву.

Детям до 1 года Амоксициклав назначался в виде препарата «Амоксициклав-капли» из расчета 30—40 мг на 1 кг массы в сутки в 3 приема одновременно с молоком или молочной смесью. Дозировка детям первых 3 месяцев жизни проводилась однократным шприцем, иглой которого прокалывали резиновую пробку флакона, не открывая его.

Детям старше 1 года назначалась суспензия форте по 1/2 чайной ложки 3 раза в день.

Курс препарата обычно составлял 7 дней. У 3 детей препарат применялся в течение 10—12 дней.

Лечебный эффект препарата оценивался по клиническим данным, данным дополнительных и лабораторных исследований, освобождению организма от возбудителя.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от вида возбудителя

Возбудители	Нозологические формы						Итого
	Пневмония	Бронхит	Острый гнойный отит	Синуит	Ангина	Кишечные инфекции	
<i>Str. pneumoniae</i>	1	1	2	1	1	—	6
<i>Str. viridans</i>	—	1	1	—	—	—	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	—	3	1	—	—	6
<i>Staph. aureus</i>	—	—	1	—	1	1	3
<i>Branhamella catarrhalis</i>	—	—	—	1	—	—	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	—	—	—	—	2	4
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	—	—	1	—	—	—	1
<i>E. coli</i> 044	—	—	—	—	—	1	1
<i>E. coli</i> 018	—	—	—	—	—	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	—	—	—	—	—	1	1
<i>Shigella sonnei</i>	—	—	—	—	—	1	1
Невыясненной этиологии	2	3	3	1	—	2	11
Всего . . .	7	5	11	4	2	9	38

Чувствительность микрофлоры к Амоксиклаву в сравнении с ампициллином и цефотаксимом

Микроорганизмы	n	Амоксилав				Ампициллин				Цефотаксим			
		Ч	УЧ	Резистентны		Ч	УЧ	Резистентны		Ч	УЧ	Резистентны	
				абс.	%			абс.	%			абс.	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	8	0	0	0	6	2	0	0	—	—	—	—
<i>Str. pyogenes</i>	3	3	0	0	0	3	0	0	0	—	—	—	—
<i>Str. viridans</i>	5	3	2	0	0	1	4	0	0	—	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	5	4	0	0	0	5	4	44	1	6	2	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	6	16	10	31	0	3	29	91	0	8	24	75
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	0	0	6	100	0	0	6	100	0	2	4	67
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100
<i>Escherichia coli</i>	18	5	9	4	22	0	6	12	67	4	8	6	33
<i>Proteus mirabilis</i>	12	2	8	2	17	3	6	3	25	5	5	2	17
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0	2	0	0	0	0	2	100	0	2	0	0
<i>Shigella sonnei</i>	9	4	5	0	0	0	2	7	78	—	—	—	—
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	4	0	0	4	100	0	0	4	100	0	0	4	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	4	0	4	0	0	0	0	4	100	0	0	4	100

Примечание. Ч — чувствительны, УЧ — умеренно чувствительны

Итоговая оценка эффективности лечения Амоксиклавом предусматривала четыре градации результатов: хорошие результаты лечения — после проведенного курса Амоксиклава не требовалось назначения других антибактериальных препаратов; удовлетворительные результаты лечения — отмечалось улучшение в течении инфекции, но вслед за курсом Амоксиклава требовалась дополнительная антибактериальная терапия; без эффекта — улучшения в течении инфекции не наблюдалось; ухудшение — отмечалось ухудшение в течении инфекции.

В 1-й группе детей Амоксилав назначался после других курсов антибактериальной терапии: 4 ребенка получили до этого 3 курса антибиотиков, 3—2 курса и 1 больной — 1 курс. Обычно это были сочетания ампициллина с гентамицином, цефалоспорины II—III поколений. Таким образом, Амоксилав в этой группе больных использовался при долечивании пневмонии (сохранение рентгенологических проявлений, отсутствие нормализации анализа крови). Во всех случаях результат расценен как хороший.

Во 2-й группе Амоксилав чаще назначался первым препаратом (у 8 больных), у 3 детей им проводился второй курс лечения и у 1 — третий. Особенностью больных этой группы было среднетяжелое течение заболеваний (пневмония, энтероколит, отит). У 7 детей результат был хорошим, у 1 ребенка — удовлетворительным.

В 3-ю группу вошли сравнительно старшие дети с патологией ЛОР-органов и дыхательных путей. У 7 больных препарат назначался вторым курсом, а у 11 — первым. Во всех случаях эффект также расценивался хорошим.

Побочные эффекты при применении Амоксиклава отмечены у 9 детей, что составило 23,7 %:

вздутие живота, срыгивание	— 5 (13,2 %)
учащение стула	— 2 (5,3 %)
аллергическая сыпь	— 1 (2,6 %)
эозинофилия	— 1 (2,6 %).

Вздутие живота и срыгивание отмечались исключительно среди новорожденных и недоношенных детей 1-й группы. Это могло быть отчасти обусловлено назначением Амоксиклава на фоне дисбактериоза, связанного с тяжелым заболеванием этих детей, а также общей незрелостью. Все описанные побочные явления носили умеренно выраженный характер. Отмена препарата потребовалась только в одном случае аллергической сыпи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов клинических испытаний препарата АМОКСИКЛАВ фирмы «Лек» (Словения), а также данных лабораторных исследований чувствительности клинических штаммов микроорганизмов следует оценить препарат как эффективный.

Особо следует подчеркнуть эффект препарата в лечении инфекций, вызванных условно-патогенной грамотрицательной флорой, в том числе клебсиеллами и эшерихиями, представляющими серьезную проблему для детей раннего возраста.

Препарат в целом хорошо переносился больными. Исключением явились новорожденные, в том числе недоношенные дети, получавшие до этого повторные курсы антибактериальной терапии в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. У большинства этих детей отмечалось вздутие живота и срыгивание. Однако эти эффекты обусловлены, по всей видимости, пероральной

методикой введения препарата. На наш взгляд, у таких детей может быть предпочтительней парентеральная форма препарата, отсутствовавшая при данном испытании.

Таким образом, препарат АМОКСИКЛАВ может быть рекомендован к применению у детей старше 1 месяца при среднетяжелых формах заболеваний.

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 615.281.035:[617:616]

Л. К. Бронская, В. И. Сорокина, Л. В. Большаков

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИКЛАВА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Всероссийский научный центр хирургии Российской АМН, Москва

БРОНСКАЯ ЛЮДМИЛА КОНСТАНТИНОВНА — ведущий научный сотрудник Всероссийского научного центра хирургии Российской АМН. Специальность — реаниматолог. В течение 25 лет занимается научной проблемой — диагностика и лечение послеоперационных осложнений в легочной хирургии, в том числе вопросами ранней диагностики и целенаправленной антибактериальной терапии гнойно-воспалительных и септических осложнений. Опубликовала 92 печатные работы, неоднократно выступала с докладами на симпозиумах, съездах и научных конференциях. Является почетным членом Сербского научного общества врачей и фармацевтов.



Антибиотики с момента внедрения в клиническую практику оказали решающее воздействие на прогресс медицины, способствовали успешному развитию практически всех ее разделов, в особенности хирургии. Однако применение антибиотиков в мировых масштабах за последние 50 лет привело к значительным изменениям микроорганизмов, широкому распространению «проблемных» возбудителей. Развитие устойчивости и распространение резистентных форм характерно для всех групп микроорганизмов, особенно возбудителей гнойной инфекции [4].

Как показали комплексные исследования последних лет [1—3], клинической картине усиления

активности хронического воспаления и нагноения в легких соответствует увеличение количества микроорганизмов, полиморфизм бактерий (с преобладанием факультативно анаэробных кокков) и ассоциативные формы микрофлоры, обычно полирезистентной к антибактериальным препаратам, используемым в клинической практике. Отсюда — необходимость появления в лечебном арсенале клиницистов новых антимикробных средств. Один из них — Амоксиклав — комбинация антибиотика амоксициллина и мощного ингибитора бета-лактамаз — клавулановой кислоты, результаты применения которого в терапевтическом стационаре представлены в специальных публикациях [5—7].

Таблица 1

Характер хирургической патологии у оперированных больных, получавших Амоксиклав

Характер патологии	Число больных
Ревматический порок сердца, кардиомиопатия, кардиомегалия	16
Гемангиома печени, хронический холецистит, склерозирующий холангит	5
Хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии	4
Хроническая ишемическая болезнь сердца	3
Поликистоз легкого	1
Варикозное расширение вен конечности	1
Всего...	30

Использование Амоксиклава в хирургической клинике заслуживает обсуждения.

Под наблюдением находились 43 больных (19 женщин и 24 мужчины) в возрасте 10—63 лет. Преобладали больные в возрасте 30 лет и старше (32 чел.). Среди 43 пациентов, получавших Амоксиклав, 30 больных оперированы по поводу различной хирургической патологии (табл. 1), остальные 13 не подвергались хирургическому вмешательству.

Как следует из табл. 1, среди оперированных преобладали больные с хирургической патологией сердца (19), при этом ревматизмом, ревматическим пороком сердца страдали 14, хронической ишемической болезнью сердца — 3, кардиомиопатией — 1 и кардиомегалией — 1 пациент. У остальных 11 больных показанием к операции были гемангиома печени, хронический холецистит, склерозирующий холангит (5), хронический гломерулонефрит с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (4), поликистоз легкого (1) и варикозное расширение вен

Таблица 2

Хирургические вмешательства, выполненные у больных, получавших Амоксиклав

Вид хирургического вмешательства	Число больных
Протезирование и репротезирование клапана сердца	13
Пересадка трупной печени	4
Множественное аортокоронарное шунтирование	3
Пересадка сердца	2
Пересадка, резекция печени	2
Холецистэктомия	2
Открытая митральная комиссуротомия	1
Декортикация сердца	1
Лобэктомия	1
Венэктомия	1
Всего . . .	30

Таблица 3

Сравнительная чувствительность клинических штаммов грамположительных бактерий к Амоксиклаву и ампициллину

Микроорганизмы	Количество штаммов	% чувствительных штаммов	
		к Амоксиклаву	к ампициллину
Стафилококк	248	85,5	17,9
Стрептококк (зеленящий, пневмококк, гемолитический)	37	100,0	100,0
Энтерококк	41	77,2	64,8
Дифтероиды	16	87,5	43,8
Бациллы	14	50,0	30,0
Всего...	356		

конечности (1). Следует отметить, что у больного с поликистозом легкого имело место нагноение кист.

Объем выполненных хирургических вмешательств у оперированных больных представлен в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что у больных анализируемой группы выполнялись в основном сложные реконструктивно-восстановительные операции на жизненно важных органах (26 из 30), при этом пересадка органов сделана у 7 пациентов. У 20 больных операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения, у 2 пациентов была повторной (репротезирование митрального клапана).

Показанием к применению Амоксиклава явились различные виды послеоперационной инфекции, возникшие у 30 оперированных, и различная инфекционная патология, которая наблюдалась

Таблица 4

Сравнительная чувствительность клинических штаммов грамотрицательных бактерий к Амоксиклаву и ампициллину

Микроорганизм	Количество штаммов	% чувствительных штаммов	
		к Амоксиклаву	к ампициллину
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	205	40,9	7,7
Энтеробактер	43	9,3	2,3
Кишечная палочка	84	82,1	21,4
Клебсиелла	41	37,8	0
Протей мирабилный	12	58,3	50,0
Протей индолположительный	11	40,0	0
Цитробактер	9	5,0	0
Другие неферментирующие	31	3,8	0
Всего...	436		

Таблица 5
Результаты клинического применения Амоксиклава

Характер инфекции	Результаты (число больных)		Всего
	положительный эффект	без эффекта	
Респираторная инфекция	21	—	21
Септический эндокардит	13	2	15
Уроинфекция	4	—	4
Острая кишечная инфекция	2	—	2
Холангит	1	—	1
Итого	41	2	43

у 13 неоперированных пациентов. Амоксиклав назначался в основном больным с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (гайморит, бронхит, пневмония) и обострением ревматизма, септического эндокардита (соответственно — 21 и 15 больных). Амоксиклав назначался также при острой кишечной инфекции (2), холангите (1) и с превентивной целью у пациентов с высоким риском развития уроинфекции (4).

Разовая и суточная доза Амоксиклава зависела от характера, локализации и особенностей клинического течения инфекционного процесса, состояния выделительной функции почек. При нормальной выделительной функции почек разовая доза препарата — 1 таблетка Амоксиклава (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты) принималась через каждые 8 часов в течение 5 дней (у 3 больных), 7 дней (у 30), 10 дней (у 2), 14 дней (у 5) и 28 дней (у 1 пациента). У 2 больных после пересадки трупной почки при сниженной выделительной функции трансплантированной почки (фильтрация по эндогенному креатинину не превышала 10 мл/мин) суточная доза Амоксиклава составила 1 таблетку, такое лечение проводилось в течение 7 дней.

У 12 из 43 больных назначению Амоксиклава предшествовала безуспешная антибиотикотерапия другими препаратами антимикробного действия.

В сравнительном аспекте диско-диффузионным методом изучена чувствительность клинических штаммов микроорганизмов к Амоксиклаву и ампициллину. В целом исследована чувствительность

772 различных штаммов (табл. 3 и 4).

Как показано в табл. 3, наиболее выгодные отличия Амоксиклава от ампициллина выявлены в отношении стафилококков и дифтероидов.

Сравнительная чувствительность клинических штаммов грамотрицательных бактерий к Амоксиклаву и ампициллину представлена в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее существенные отличия в их чувствительности к Амоксиклаву и ампициллину установлены у кишечной палочки, бактерий рода клебсиелла и у неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Результаты клинического применения Амоксиклава отражены в табл. 5.

Как показано в табл. 5, положительная клиническая динамика отмечена у 41 из 43 больных, получавших Амоксиклав. Антибиотик оказался высокоэффективным при инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острой кишечной инфекции, холангите и для профилактики уроинфекций. У 1 из 43 больных, получавших Амоксиклав, через 5 дней развилась кратковременная диарея, которая прекратилась после отмены антибиотика без дополнительной медикаментозной коррекции.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют, что Амоксиклав имеет несомненное преимущество в сравнении с ампициллином *in vitro*, поскольку к нему чувствительны многие ампициллинорезистентные штаммы микроорганизмов.

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности антибиотикотерапии Амоксиклавом при различных видах послеоперационных инфекций и воспалительных заболеваний. В частности, Амоксиклав является надежным партнером клинициста при лечении инфекционной патологии верхних и нижних дыхательных путей.

ВЫВОДЫ

1. Амоксиклав является более активным, чем ампициллин, в отношении многих клинически значимых штаммов микроорганизмов.

2. Амоксиклав — препарат первого выбора при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей как в ситуации заболевания, так и в виде послеоперационного осложнения.

© 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-лактамные антибиотики, 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 Амоксициклава.

Из 25 больных с ожоговой инфекцией 20 не были включены в исследование, так как у них выделялась резистентная к Амоксициклаву 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 Амоксициклава 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-

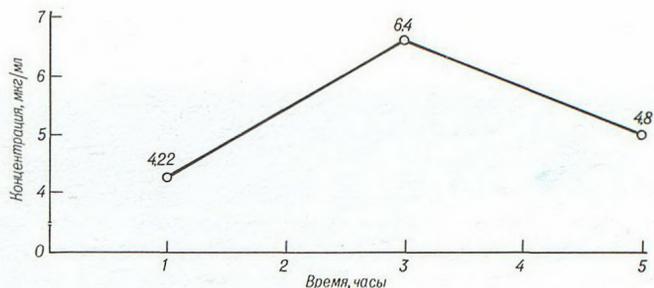


Рис. 1. Концентрация Амоксициклава в сыворотке крови больных с раневой инфекцией после однократного приема внутрь 500 мг

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. Амоксицилав применяли в таблетках в суточной дозе 1,5 г в течение 7—16 дней.

Амоксицилав 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 Амоксициклава 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 Амоксициклава в различных тканях, полученных во время оперативного вмешательства (рис. 2), показало, что в подкожной

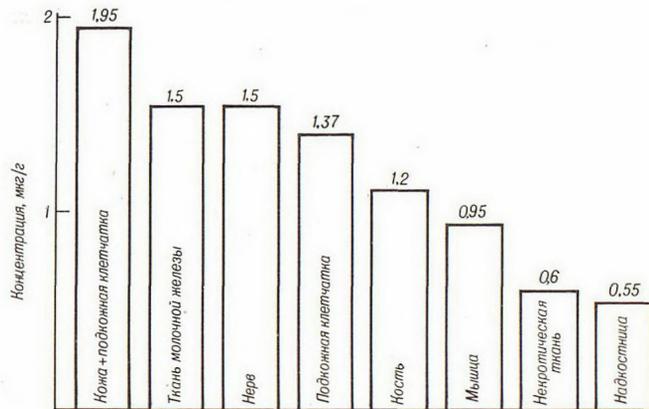


Рис. 2. Концентрация Амоксициклава в тканях оперированных больных после однократного приема внутрь 500 мг

Таблица 2

Клиническая эффективность Амоксициклава

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 Амоксициклава в моче составляли 255—950 мкг/мл.

Результаты лечения больных Амоксициклавом представлены в табл. 2. Как видно из представленной таблицы, положительный эффект лечения Амоксициклавом 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 Амоксициклавом 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 Амоксициклава 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 Амоксициклава

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 Амоксициклавом на протяжении 7 суток.

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

Амоксициклав 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 Амоксициклава 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 Амоксициклаву, а благодаря клавулановой кислоте — и некоторыми устойчивыми к этому антибиотику микробами. Вместе с тем, применение Амоксициклава 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 медицинский институт 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

форм, которые можно применять внутрь. Достаточно активно ведется поиск по созданию новых форм пенициллинов широкого спектра действия третьего поколения. В частности, это касается амоксициллина, соединенного с клавулановой кислотой, что обеспечивает защиту антибиотика от быстрой ферментативной деградации.

Образование бета-лактамаз — это наиболее частый путь развития резистентности к бета-лактамам антибиотикам. Бета-лактамазы присутствуют в качестве экзоферментов в стафилококках и в периплазматическом пространстве аэробных и анаэробных штаммов грамотрицательных бактерий. Бета-лактамазы играют клинически важную роль в ряде болезней, таких как отит, синусит, фарингит, пневмония, менингит. Поэтому клиническое применение многих бета-лактамов антибиотиков при этих болезнях ограничено. Применение ингибиторов бета-лактамаз дает возможность сохранить преимущества полезных антибиотиков более старых поколений.

Амоксиклав является комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты. Клавулановая кислота — это продукт жизнедеятельности *Streptomyces clavuligerus*. Клавулановая кислота характеризуется слабым антибактериальным эффектом, но действует как мощный необратимый ингибитор бета-лактамаз. С ферментами образует стабильные неактивные комплексы, предотвращая таким образом распад амоксициллина.

Сочетание с клавулановой кислотой расширяет спектр действия амоксициллина. Амоксиклав воздействует на микроорганизмы, чувствительные и резистентные к амоксициллину, грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, включая *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus spp.*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Bacteroides spp.*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella spp.*, *B. fragilis*.

Таблетка Амоксиклава содержит 500 мг амоксициллина в форме тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Оба компонента Амоксиклава хорошо всасываются независимо от приема пищи. Максимальная концентрация в сыворотке достигается примерно через 1 час после приема.

Период полувыведения амоксициллина составляет 78 минут, клавулановой кислоты 60—70 минут. При нарушении функции почек Амоксиклав медленнее выводится из организма и аккумулируется в крови пропорционально степени снижения почечной функции.

Амоксиклав заменяет собой комбинации антибиотиков и этим упрощает лечение. Показаниями к применению являются инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к амоксиклаву: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочеполового, пищеварительного трактов, кожи и мягких тканей, септицемия.

Противопоказаниями к назначению Амоксикла-

ва являются повышенная чувствительность к пенициллиновым антибиотикам, инфекционный мнуклеоз, лимфолейкоз.

Из побочных эффектов наиболее часты тошнота, рвота, диарея. Характер их можно смягчить, принимая препарат с пищей. В случае появления кожной сыпи лечение следует прекратить. В редких случаях возможен рост показателей печеночных энзимов.

Взрослым назначают по 1 табл. каждые 8 часов. Курс лечения Амоксиклавом продолжается 14 дней.

Мы имеем опыт успешного применения Амоксиклава при инфекционном эндокардите. Приводим наше наблюдение.

Больная Б., 27 лет, поступила в клинику 10.10.91 г. с жалобами на длительный, в течение нескольких лет, субфебрилитет, ознобы, потливость, полиартралгии, сердцебиение при физической нагрузке. Врожденный порок сердца — дефект межпредсердной перегородки с ее аневризмой подтвержден при эхокардиографическом исследовании в июле 1990 г. В анамнезе хронический тонзиллит, гайморит. При осмотре состояние удовлетворительное, концевые фаланги пальцев утолщены. Слева пятно Либмана — Лукина. Невыраженный «сердечный горб». Границы относительной сердечной тупости расширены: влево — на 2,5 см от срединно-ключичной линии, вверх — до верхнего края III ребра, вправо — на 1,5 см снаружи от края грудины. Грубый систолодиастолический шум с преобладанием систолического шума на груди, трехстворчатом клапане. Дыхание жесткое, единичные влажные хрипы в межлопаточном пространстве. Пастозность голени. Пульс 76 уд. в мин, ритмичный. АД 110/80 мм рт. ст. В крови: анемия (эр. $3,6 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 108 г/л), лейкоцитоз — $9,0 \cdot 10^9/л$ с нейтрофильным сегментоядерным сдвигом — 76%. Гемокультура: эпидермальный стафилококк. Повторное эхокардиографическое исследование выявило отрицательную динамику: расширение полости правого желудочка, признаки недостаточности трикуспидального клапана, турбулентный поток в верхней части аневризмы межпредсердной перегородки. На ЭКГ синусовая брадикардия (50—69 в 1 мин), неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Все это позволило поставить диагноз: вторичный инфекционный (стафилококковый) эндокардит, хроническое течение, I степень активности, дефект межпредсердной перегородки, аневризма межпредсердной перегородки, недостаточность трикуспидального клапана; неполная блокада правой ножки пучка Гиса; II А ст. После неэффективного приема пенициллина по 12 млн. ЕД/сут назначен Амоксиклав по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 14 дней. Получен положительный эффект: исчезли жалобы, температура и показатели крови нормализовались. Выписана с рекомендацией хирургической коррекции порока сердца.

Результат успешного применения Амоксиклава у больной инфекционным эндокардитом позволяет рекомендовать данный антибиотик для лечения инфекционного эндокардита хронического течения минимальной степени активности.

Приводим второе наше наблюдение.

Больной Ш., 44 лет, поступил в клинику 10.05.91 г. с жалобами на лихорадку 38—40 °С, потрясающие ознобы, проливные поты, кровохарканье, одышку. Заболел остро 3.05.91 г., когда без видимой причины появились давящие боли в сердце, животе, под лопатками, кашель, усилилась одышка. В анамнезе ревматический митральный порок, осложнившийся острым нарушением мозгового кровообращения с левосторонним гемипарезом в 1989 г. При осмотре состояние тяжелое. Положение ортопноэ с частотой дыхательных движе-

ний 46 в мин. Выраженный акроцианоз. Кожные покровы бледные с землистым оттенком. Потрясающие ознобы сменяются профузными потами. Лицо одутловатое. Пятна Либмана — Лукина с обеих сторон. Множественные подногтевые линейные геморрагии. Концевые фаланги пальцев утолщены. В легких жесткое дыхание, множественные влажные хрипы. Верхушечный толчок сердца в VII межреберье по передней аксиллярной линии. Грубый систолодиастолический шум, перекрывающий тоны во всех точках выслушивания. Пульс 120 уд. в мин, ритмичный. АД 140/80 мм рт. ст. Печень 10/10×8/12×6/8 см, болезненная. Пальпируется селезенка 12×8 см. В крови: лейкоцитоз до $13,1 \cdot 10^9$ /л, анемия — Hb 107 г/л, эр. $3,4 \cdot 10^{12}$ /л; увеличение СОЭ до 58 мм/ч, диспротеинемия с увеличением альфа-1- и гамма-глобулинов до 11 и 21 % соответственно, гиперфибриногенемия — 11,4 г/л, спонтанная коагуляция, агрегация тромбоцитов по аутокоагуляционному и гемолизатагрегационному тестам. При ЭхоКГ-исследовании выявлены признаки митрального, аортального стеноза, вегетации на обоих клапанах, относительная трикуспидальная недостаточность. На рентгенограммах признаки двусторонней деструктивной пневмонии. В моче: протеинурия до 0,099 г/л, микрогематурия. Диагноз: вторичный инфекционный эндокардит, острое течение, III степень активности; митральный стеноз, аортальный стеноз, трикуспидальная недостаточность; И ПБ ст.; синдром микротромбоваскулитов; нефрит; двусторонняя деструктивная пневмония; сплениит. Проводилось этиологическое, патогенетическое лечение, включавшее пенициллин 9 млн. ЕД/сутки, каинамицин 2 г/сутки, затем клафоран 2 г/сутки, оксациллин

8 г/сутки. При выделении из крови эпидермального стафилококка с высокой чувствительностью к Амоксиклаву к лечению был добавлен последний по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 14 дней. Получен положительный эффект: исчезли жалобы, нормализовалась температура, анализы крови и мочи, пневмония рентгенологически разрешилась. При ЭхоКГ-исследовании вегетации на клапанном эндокарде не определялись.

В литературе имеются описания успешного применения Амоксиклава при септицемии. Наше наблюдение является примером адекватного сочетанного применения Амоксиклава с цефалоспорином III поколения (клафоран) и пенициллиназоустойчивым антистафилококковым пенициллином II поколения (оксациллин) при инфекционном эндокардите подострого течения с высокой степенью активности.

Таким образом, результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что Амоксиклав может быть успешно применен в качестве монотерапии при минимальной степени активности или в адекватном сочетании с другими антибиотиками при высокой степени активности инфекционного эндокардита, вызванного чувствительными к этому антибиотику микроорганизмами.

АБАКТАЛ® Состав Регистрация в СНГ:	Синтетический антимикробик из группы хинолонов 1 таблетка: 400 мг пefлоксацина. Инъекционный раствор: 1 амп. (5 мл); 400 мг пefлоксацина П-8-242- № 01845
АМИНОФИЛЛИН Состав Регистрация в СНГ:	Бронхоспазмолитическое средство, противоастматическое средство 1 таблетка ретард: 350 мг аминофиллина. Инъекционный раствор: 1 амп. (10 мл): 250 мг аминофиллина П-8-242 № 002301 (ампулы), П-8-242 № 002365 (табл. рет.)
АМОКСИКЛАВ® Состав Регистрация в СНГ:	Полусинтетический пенициллин широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой — необратимым ингибитором бета-лактамаз 1 таблетка: 500 мг амоксициллина, 125 мг клавулановой кислоты. Суспензия форте: 125 мг амоксициллина, 31,25 мг клавулановой кислоты/5 мл. Капли: 50 мг амоксициллина, 12,5 мг клавулановой кислоты/1 мл П-8-242 № 002235
БАРИЗИН® Состав Регистрация в СНГ:	Средство для лечения коронарной недостаточности, гипотензивное средство 1 драже: 20 мг никардипина П-8-242 № 01892
БЕМЕКОР® Состав Регистрация в СНГ:	Кардиотоническое средство 1 таблетка: 0,1 мг бета-метилдигоксина. Капли: 0,6 мг бета-метилдигоксина/1мл. Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл): 0,2 мг бета-метилдигоксина П-8-242 № 01394
БИВАЦИН® Состав Регистрация в СНГ:	Комбинированный антибиотик для местного применения в различных удобных лекарственных формах 200 г порошка в распылителе: 165000 М.Е. неомицина, 12500 М.Е. бацитрацина. 1 г порошка: 3500 М.Е. неомицина, 250 М.Е. бацитрацина. 1 г стерильного порошка: 3500 М.Е. неомицина, 250 М.Е. бацитрацина. 1 г глазной мази: 3500 М.Е. неомицина, 250 М.Е. бацитрацина. 1 мл раствора: 3500 М.Е. неомицина, 250 М.Е. бацитрацина П-8-242 № 01802
БРОМЭРГОН® Состав Регистрация в СНГ:	Ингибитор пролактина. Противопаркинсоническое средство 1 таблетка: 2,5 мг или 10 мг бромокриптина П-8-242 № 002366
БРОНХО-МУНАЛ® БРОНХО-МУНАЛ® П Состав Регистрация в СНГ:	Иммунотерапевтическое средство, которое ускоряет естественные защитные свойства организма против инфекции дыхательных путей 1 капсула: 7 мг или 3,5 мг лиофилизированного лизата бактерий самых частых возбудителей респираторных инфекций в скором времени
ГЕНТАМИЦИН Состав Регистрация в СНГ:	Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл); 40 мг, 80 мг или 120 мг гентамицина; 1 г мази: 3 мг гентамицина П-8-242 № 002167
ДЕРМАЗИН® Состав Регистрация в СНГ:	Локальное гемотерапевтическое средство для предотвращения и лечения инфекций при ожогах 100 г крема: 1 мг микронизированного сульфадиазина серебра в гидрофильной основе П-8-242 № 00778
ДИТАМИН® Состав Регистрация в СНГ:	Средство для лечения гипотонии. Средство от мигрени 1 таблетка ретард: 2,5 мг дигидроэрготамин метансульфоната. Капли: 2 мг дигидроэрготамин метансульфоната/1 мл. Инъекционный раствор: 1 амп. (1 мл) 1 мг дигидроэрготамин метансульфоната П-8-242 № 01189
ДИЦИНОН® Состав Регистрация в СНГ:	Гемостатик. Ангиопротектор 1 таблетка: 250 мг этамсилата. Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл) 250 мг этамсилата П-8-242 № 00250

ДОКСИЛЕК® Состав Регистрация в СНГ:	Ангиопротектор 1 капсула: 500 мг добесилата кальция П-8-242 № 01893
ИНТАЛ® Состав СПИНХАЛЕР® ТУРБОИНГАЛЯТОР Регистрация в СНГ:	Средство для лечения бронхиальной астмы 1 капсула для ингаляции: 20 мг динатриевого хромогликата Аппарат для применения Интал капсул П-8-242 № 00327
КЛИМИЦИН® Состав Регистрация в СНГ:	Пиранозидный антибиотик, показан прежде всего для лечения анаэробных инфекций. 1 капсула: 150 мг клиндамицина. Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл): 300 мг клиндамицина П-8-242 № 002327
ЛЕВАНТИН® Состав Регистрация в СНГ:	Уроантисептик — улучшенная форма нитрофурана 1 таблетка: 40 мг нифуртоинола П-8-242 № 01045
ЛЕКОЗИМ® Состав Регистрация в СНГ:	Протеолитический ферментный препарат широкого спектра действия 1 флакон с сухим веществом для инъекционных растворов: 70 FIP U смеси ферментов: папаин, химопапаин, протеиназа, лизоцим П-8-242 № 00513
ЛЕКОПТИН® Состав Регистрация в СНГ:	Противоаритмическое средство. Средство для лечения коронарной недостаточности. Гипотензивное средство 1 драже: 40 мг, 80 мг или 120 мг верапамила. 1 таблетка ретард: 240 мг верапамила. Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл): 5 мг верапамила в скором времени
ЛИНЕКС® Состав Регистрация в СНГ:	Бактерицидное противопоносное средство. Эвпептическое средство 1 капсула: $1,2 \times 10^7$ живых молочнокислотных лиофилизированных бактерий <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> v. <i>liberorum</i> , <i>Streptococcus faecium</i> в скором времени
МИОСПРЕЙ® Состав Регистрация в СНГ:	Обезболивающее средство для местного применения 150 г раствора в спрее: 0,18 г бензил никотината, 0,18 г никотинамида и 0,16 г ментола П-8-242 № 00830
НАКОМ® Состав Регистрация в СНГ:	Противопаркинсоническое средство 1 таблетка: 25 мг карбидопы и 250 мг леводопы П-8-242 № 00514
НЕЛОРЕН® Состав: Регистрация в СНГ:	Пиранозидный антибиотик, показан для лечения тяжелых инфекций 1 капсула: 500 мг линкомицина. Инъекционный раствор: 1 амп. (1 мл) 300 мг линкомицина, 1 амп. (2 мл) 600 мг линкомицина П-8-242 № 002328
НИФЕКАРД® Состав Регистрация в СНГ:	Средство для лечения коронарной недостаточности. Гипотензивное средство 1 таблетка: 10 мг нифедипина П-8-242 № 01450
ПАЛИН® Состав Регистрация в СНГ:	Химиотерапевтическое средство из группы хинолонов широкого спектра действия для лечения уроинфекций 1 капсула: 200 мг пипемидиновой кислоты. 1 таблетка: 400 мг пипемидиновой кислоты. 1 влагалищная свеча: 200 мг пипемидиновой кислоты П-8-242 № 01044 (капсулы); П-8-242 № 01531 (табл., свечи)
5-НОК® Состав Регистрация в СНГ:	Уроантисептическое средство 1 драже: 50 мг нитроксолина П-8-242 № 00090

ПРИМАМЕТ® Состав Регистрация в СНГ:	Противоязвенное средство — как антагонист H ₂ рецепторов подавляет секрецию желудочной кислоты 1 таблетка: 200 мг циметидина. Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл): 200 мг циметидина П-8-242 № 01188
РЕДЕРГИН® Состав Регистрация в СНГ:	Метаболический вазорегулятор — улучшает мозговое и периферическое кровообращение 1 таблетка: 1,5 мг или 4,5 мг дигидроэрготоксин метансульфоната. Капли: 1 мг дигидроэрготоксин метансульфоната/1 мл. Инъекционный раствор: 1 амп. (1 мл): 0,3 мг дигидроэрготоксин метансульфоната П-8-242 № 00987
СИНЕПРЕС® Состав Регистрация в СНГ:	Комбинированное гипотензивное средство 1 драже: 0,6 мг дигидроэрготоксин метансульфоната, 0,1 мг резерпина и 10 мг гидрохлортиазида П-8-242 № 01114
ТАМИЦИН® Состав Регистрация в СНГ:	Парентеральный антибиотик из группы цефалоспоринов с хорошими фармакокинетическими свойствами и широкого спектра действия 1 флакон с сухим веществом для инъекционных растворов: 0,25 г, 0,5 г или 1 г цефпирамида в скором времени
ТРИАНОЛ® Состав Регистрация в СНГ:	Лекарство от заболеваний предстательной железы 1 капсула: 25 мг липидостеролового комплекса из коры дерева <i>Pygeum africanum</i> П-8-242 № 01379
ФЕРРУМ ЛЕК Состав Регистрация в СНГ:	Антианемическое средство Инъекционный раствор: 1 амп. (2 мл) в/м: 100 мг ферриполиизомалятозата. 1 амп. (5 мл) в/в: 100 мг феррисахарата П-8-242 № 00089
ЦЕФАКЛОР Состав Регистрация в СНГ:	Пероральный антибиотик из группы цефалоспоринов широкого спектра действия, тоже в педиатри 1 капсула: 250 мг или 500 мг цефаклора. Суспензия: 125 мг или 250 мг цефаклора/5 мл в скором времени
ЛЕНДАЦИН Состав Регистрация в СНГ:	Цефалоспориновый антибиотик для парентерального применения 1 флакон: 250 мг или 1 г цефтриаксона в виде натриевой соли П-8-242 № 002448
ЦЕФОТАКСИМ Состав Регистрация в СНГ:	Цефалоспориновый антибиотик для парентерального применения 1 флакон: 0,5 г, 1 г или 2 г цефотаксима в виде натриевой соли П-8-242 № 002326
ЛЕКОВИТ® Состав Регистрация в СНГ:	Поливитаминовый препарат 1 шипучая таблетка: 2 мг тиамин моногидрата, 2,5 мг рибофлавин фосфата натрия, 4 мг пиридоксин хлорида, 20 мг никотинамида, 100 мг аскорбиновой кислоты, 2,5 мг токоферол суццината, 30 мкг биотина, 2 мкг цианокобаламина, 3000 М.Е. витамина А, 8 мг кальция пантотената, натрий гидроген карбоната, винную кислоту, натрия сахаринат, сахарозу и отдушку апельсина и мандарина П-8-242 № 002419
ЛЕКОВИТ® С-Са Состав Регистрация в СНГ:	Лечение кальцием и витамином Ц 1 шипучая таблетка: 500 мг витамина Ц и 600 мг карбоната кальция П-8-242 № 002420
ФОРТАЛГИН® С Состав Регистрация в СНГ:	Обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное средство 1 шипучая таблетка: 0,4 г ацетилсалициловой кислоты и 0,24 г аскорбиновой кислоты П-8-242 № 002421



Полную информацию о препаратах можно получить контактируя с фирмой ЛЕК по адресу:
Лек, д.д. Фармацевтическо-химический завод
Представительство в Москве
129075 МОСКВА
г-ца «Звездная»
ул. Аргуновская, д. 2, этаж 3

Тел.: 215-40-76, 215-48-83
Телекс: 414-524 lekmo su
Телефакс: 215-67-84

М. А. Уланова, Ж. Ю. Горелова, И. Б. Резник, Л. Н. Падюков,
А. В. Воронов

ВЛИЯНИЕ БРОНХО-МУНАЛА® НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Отделение острых респираторных инфекций НИИ педиатрии РАМН, Москва

В последние годы привлекает внимание возможность использования для профилактики повторных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) вакцин перорального применения, содержащих антигены бактерий, чаще всего вызывающих инфекции дыхательных путей. К ним относятся бронхо-ваксом (фирма «ОМ», Швейцария) и его аналог Бронхо-мунал (фирма «ЛЕК», Словения), содержащие лиофилизированный лизат следующих видов бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*.

В ряде сообщений, основанных на клинических наблюдениях, указывается на благотворное влияние этих препаратов на течение хронических бронхитов, отитов, гайморитов [11]. Многие авторы, применяя эти препараты у детей с повторными ОРЗ, отмечали их урежение [9, 14] или более легкое течение [3, 5, 7, 10].

В немногочисленных контролируемых испытаниях получены данные, указывающие как на отсутствие существенного клинического эффекта [15], так и на снижение числа респираторных инфекций у детей, получавших бронхо-ваксом по сравнению с плацебо [8]. Во многих исследованиях отмечаются позитивные иммунологические сдвиги [4, 6, 12]. В частности, различными авторами отмечено увеличение уровня IgA в секретах и сыворотке крови, нормализация баланса иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, активация естественных киллеров, продукции лимфокинов, γ -интерферона, стимуляция ответа лимфоцитов на митогены и активности альвеолярных макрофагов, нормализация хемотаксиса нейтрофилов. Однако наряду с этим выявлено статистически достоверное снижение уровня секреторных иммуноглобулинов в слюне [7].

Данных о влиянии пероральных бактериальных вакцин на течение рецидивирующего обструктивного бронхита у детей нам не встретилось.

В связи с противоречивостью и недостаточностью данных литературы целью настоящего исследования являлись оценка в контролируемом испытании влияния Бронхо-мунала на частоту и тяжесть течения ОРЗ у детей раннего возраста, протекающего с явлениями обструктивного бронхита, и уточнение иммунологических эффектов препарата по показателям общего гуморального и специфического противопневмококкового иммунитета.

Опытную группу детей, получавших Бронхо-мунал, составили 18 человек (15 мальчиков и 3 девочки) с рецидивирующим обструктивным бронхитом на фоне ОРВИ в возрасте 7 месяцев — 3 лет (до года — 3 ребенка). Контрольная группа состояла из 11 детей того же возраста (5 мальчиков и 6 девочек, из них до года — 2) с аналогичными клиническими проявлениями; они получали плацебо (молочный сахар).

Подбор больных обеих групп осуществлялся по случайному принципу. Наблюдение проводили в течение одного года с момента поступления в клинику.

Дети, получавшие Бронхо-мунал болели респираторными заболеваниями до начала лечения 3—10 (в среднем 6) раз в год. Препарат назначался в 2 случаях после 1-го эпизода обструкции, в 5 — после 2-го, в 2 — после 3-го и в 9 — после 4—5-го эпизодов. Дети, получавшие плацебо, болели 2—8 (в среднем 4) раз в год до начала лечения. Они включены в исследование в 1 случае после 1-го эпизода обструкции, в 5 — после 2-го, в 5 — после 3—5-го эпизодов. В целом, до включения в опыт дети контрольной группы болели реже, чем в опытной (соответственно 0,33 и 0,51 ОРЗ в месяц, $p \leq 0,05$), число эпизодов обструкции было одинаковым (0,24 и 0,29 в месяц, $p > 0,05$). Степень тяжести обструктивных проявлений не различалась в обеих группах и была средней у 80 % детей (по Таl 6—11 баллов).

Поскольку рецидивирующий обструктивный

Клинические критерии эффективности применения Бронхо-мунала ($M \pm m$)

Критерии	Сравниваемые группы	До лечения	После лечения	
			через 1—6 мес	через 7—12 мес
Частота ОРЗ в месяц на 1 ребенка	БМ	$0,51 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,05^{***}$
	Плацебо	$0,33 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,16$
Частота эпизодов обструкции в месяц	БМ	$0,29 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,06$	$0,21 \pm 0,05$
	Плацебо	$0,24 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,14$
Число дней обструкции в месяц	БМ	$0,73 \pm 0,1$	$0,56 \pm 0,1$	$0,54 \pm 0,1$
	Плацебо	$0,68 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,9$	$1,33 \pm 0,5$
Число обращений за скорой мед. помощью в месяц	БМ	$0,18 \pm 0,02$	$*0,05 \pm 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,03^{***}$
	Плацебо	$0,16 \pm 0,01$	$*0,15 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,06$
Частота применения бронхолитиков в месяц	БМ	$0,26 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,05$
	Плацебо	$0,2 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,16$
Частота применения кортикостероидов в месяц	БМ	$0,04 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
	Плацебо	$0,02 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,02$	0
Частота обструкции на одно ОРЗ	БМ	$0,57 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,05$	$*0,58 \pm 0,05$
	Плацебо	$0,72 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,09$	$*1,0 \pm 0,15$

Примечание. Одна звездочка — достоверность различий между сравниваемыми группами, две — при сравнении до и через 1—6 мес. после лечения, три — до и через 7—12 мес. после лечения. БМ — Бронхо-мунал.

бронхит чаще наблюдается и более упорно рецидивирует у детей с аллергией, мы подбирали соответствующие пары. В опытной группе аллергия в анамнезе (семейном или личном) отмечена у 13 (72 %) из 18 детей, повышение IgE более 100 МЕ/л у 9 (50 %) из 18 детей, в контрольной группе соответственно в 46,7 и 72 % случаев.

Бронхо-мунал или плацебо назначали детям через 15—20 дней после перенесенного ОРЗ, в состоянии клинического здоровья, в дозе 3,5 мг в сутки, однократно, в течение 10 дней каждого месяца с 20-дневным перерывом. Курс лечения составил 3 месяца.

Иммунологическое обследование проводили в остром периоде ОРЗ (1-я неделя), в периоде ре-

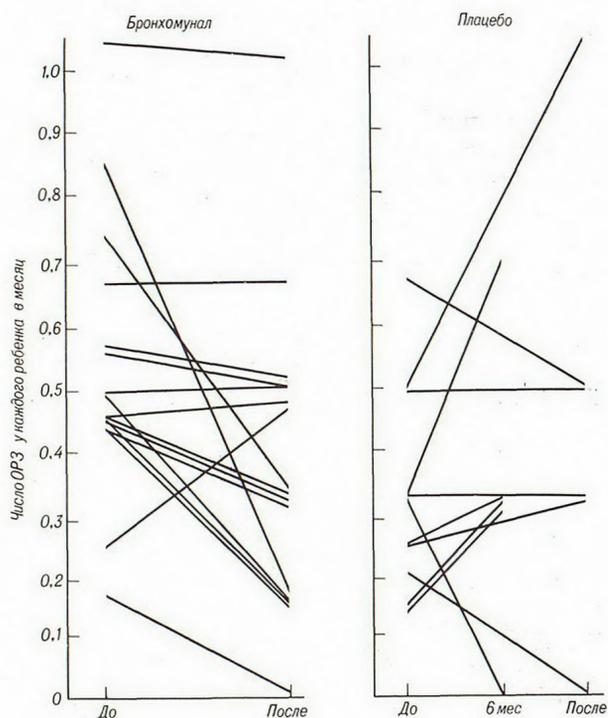


Рис. 1. Частота ОРЗ у детей до и после лечения Бронхо-муналом и плацебо.

Слева — до и после терапии Бронхо-муналом, справа — до, через 6 месяцев, после терапии плацебо.

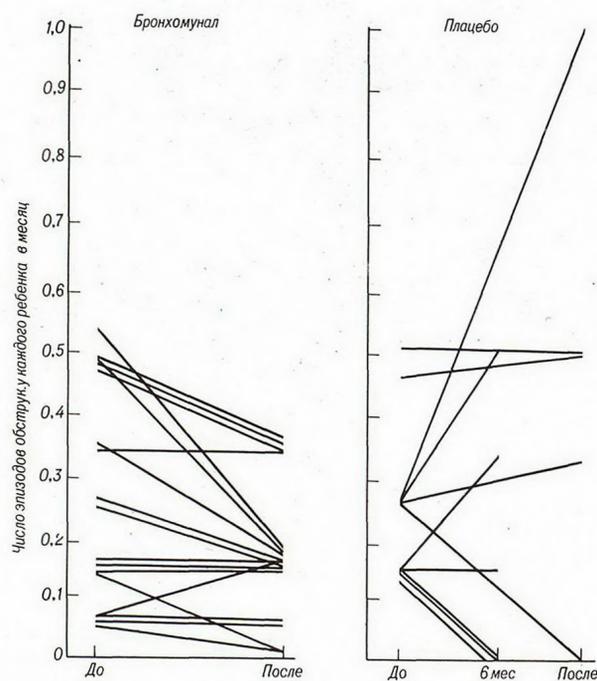


Рис. 2. Частота эпизодов обструкции у детей до и после лечения Бронхо-муналом и плацебо.

Слева — до и после дачи Бронхо-мунала, справа — до, через 6 месяцев и после дачи плацебо.

Динамика содержания иммуноглобулинов сыворотки крови и слюны и СЗ до и после лечения Бронхо-муналом ($M \pm m$)

Показатели	Сроки исследования	Опытная группа	Контрольная группа
IgG сыворотки, г/л	до лечения	7,42±0,41	6,5±0,5
	через 3 мес. после лечения	7,40±0,40	6,2±0,8
IgA сыворотки, г/л	до лечения	0,67±0,07	0,55±0,06
	через 3 мес. после лечения	0,62±0,07	0,56±0,05
IgM сыворотки, г/л	до лечения	1,19±0,24	1,45±0,30
	через 3 мес. после лечения	1,09±0,14	0,95±0,10
СЗ, г/л	до лечения	0,83±0,10	0,82±0,13
	через 3 мес. после лечения	1,04±0,09	0,96±0,08
IgG слюны, г/л	до лечения	0,020±0,002	0,036±0,010
	через 3 мес. после лечения	0,040±0,009*	0,020±0,010
SIgA1 слюны, г/л	до лечения	0,123±0,01	0,110±0,028
	через 3 мес. после лечения	0,100±0,015	0,088±0,035
SIgA2 слюны, г/л	до лечения	0,210±0,013	0,250±0,054
	через 3 мес. после лечения	0,270±0,035	0,230±0,072

Примечание. Звездочка — достоверность различия при сравнении показателя до и после лечения.

конвалесценции (2-я неделя), непосредственно перед назначением Бронхо-мунала или плацебо (4—5-я неделя) и через 3 месяца после начала применения препарата.

Критерии клинического контроля за детьми, вошедшими в исследование, представлены в табл. 1.

Уровень антител к капсульным полисахаридным антигенам пневмококка серотипов 3, 19В, 15F, а также С-полисахариду и белковым антигенам пневмококка, обладающим межтиповой специфичностью, в сыворотке и слюне определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, описанным ранее [2].

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке и слюне, секреторного IgA в слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием соответствующих антисывороток и стандартов производства НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Уровень секреторного IgA в слюне выражали двумя показателями: SIgA1 (суммарное содержание мономерной сывороточной формы IgA и димерного секреторного IgA, связанного с Sc-фрагментом) и SIgA2 (суммарное содержание димерного секреторного IgA, связанного с Sc-фрагментом, и свободного Sc). Уровень IgE в сыворотке и слюне определяли иммуноферментным методом.

Содержание СЗ в сыворотке крови определяли радиальной иммунодиффузией с использованием антисыворотки и стандарта производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. Уровень СРБ также определяли радиальной иммунодиффузией (антисыворотка производства НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова), стандарт с концентрацией СРБ 100 мкг/мл был любезно предоставлен ВОЗ.

Клиническое наблюдение в течение года за детьми двух групп выявило определенные различия по таким признакам, как общая заболеваемость ОРЗ, средняя продолжительность эпизодов обструкции, число обращений за скорой медицинской помощью (см. табл. 1).

В течение первого полугодия наблюдения частота ОРЗ в опытной и контрольной группах не различалась, однако во втором полугодии ОРЗ несколько чаще регистрировались в контрольной группе ($p > 0,05$) (рис. 1). Хотя достоверных различий в частоте обструктивных эпизодов между детьми обеих групп не выявлялось, число эпизодов обструкции на один случай ОРЗ было достоверно выше в контрольной группе во втором полугодии наблюдения ($p < 0,01$). При анализе мы учли, что величина этого признака во все периоды наблюдения была выше в контрольной, чем в опытной группе. Отмечалась тенденция к уменьшению числа дней обструкции после лечения Бронхо-муналом, но различия между группами были недостоверны (рис. 2). Число обращений за скорой медицинской помощью во втором полугодии значительно снизилось в опытной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Хотя при сравнении средних показателей различия между детьми обеих групп были небольшими, индивидуальный анализ показал снижение частоты ОРЗ и эпизодов обструкции у большинства детей после приема Бронхо-мунала, в то время как после применения плацебо частота ОРЗ снизилась только у 3 детей, а частота обструктивных эпизодов — у 4 из 11.

Побочное действие препарата отмечено у 4 (22 %) детей из 18, получавших Бронхо-мунал: гиперсаливация в одном случае, единичные высыпания аллергического характера на коже в конце приема препарата у второго ребенка, у третьего

учащенный стул однократно после третьего приема препарата и у четвертого — подъем температуры тела до субфебрильных цифр в течение всех 3 курсов лечения. В группе детей, получавших плацебо, побочных эффектов не отмечены.

Учитывая наличие антигенов пневмококка в составе Бронхо-мунала, мы выбрали в качестве критерия состояния специфического иммунитета антитела к капсульным полисахаридным антигенам пневмококка серотипов 3, 15F, 19B и видоспецифическим антигенам СРБ и белковым компонентам клеточной стенки этого микроорганизма.

Анализ динамики антител к пневмококку в сыворотке показал, что в течение первого месяца от начала обструктивного эпизода происходит нарастание уровня антител к большинству из исследуемых антигенов, а к серотипам 3 и 19B — уже на 2-й неделе. Через 3 месяца после назначения Бронхо-мунала средний уровень антител оставался прежним или несколько снижался. У детей, получавших плацебо, наблюдалась аналогичная динамика.

Уровень антител к пневмококку в слюне значимо повышался после курса лечения Бронхо-муналом только в отношении антител к белковому антигену, однако при назначении плацебо наблюдалась та же закономерность.

В динамике заболевания отмечались фазные изменения уровня иммуноглобулинов сыворотки и слюны, еще до назначения Бронхо-мунала: нарастание IgA в сыворотке на 3-й неделе ($p < 0,05$) и тенденция к нарастанию IgA в слюне на 2-й неделе с последующим их снижением.

Нам не удалось выявить каких-либо значимых изменений в средних уровнях иммуноглобулинов основных классов в сыворотке и слюне у детей сравниваемых групп, кроме нарастания уровня IgG в слюне через 3 месяца от начала лечения Бронхо-муналом или плацебо (табл. 2). Однако анализ индивидуальных значений иммуноглобулинов показал, что у одного ребенка с отсутствием и 2 детей с резким снижением уровня сывороточного IgA (0,26 и 0,29 г/л) до лечения отмечено появление или нарастание IgA в сыворотке (соответственно 0,35; 0,48; 0,48 г/л) после лечения Бронхо-муналом. У 2 детей с отсутствием SIgA1 и у одного из них с отсутствием SIgA2 после лечения появились SIgA1 (5,4·10 г/л; 16,5·10 г/л) и SIgA2 (31,5·10 г/л). Однако у этих детей мы не смогли отметить каких-либо особенностей течения заболевания или реакции на вакцину.

Достоверных различий в уровне СЗ под влиянием лечения Бронхо-муналом по сравнению с группой, получавшей плацебо, не выявлено (см. табл. 2).

В литературе есть указания, что под влиянием лизатов бактерий может нарастать уровень СРБ в крови [1, 13]. В обеих группах перед назначением Бронхо-мунала или плацебо уровень СРБ не превышал 20 мкг/мл, лишь у одного ребенка —

42 мкг/мл. После курса Бронхо-мунала или плацебо уровень СРБ был выше 20 мкг/мл лишь у одного ребенка, а средние значения составили до лечения $16,0 \pm 6,0$ мкг/мл, после лечения $19,1 \pm 3,1$ мкг/мл, без различий в сравниваемых группах.

Нашу работу отличает от опубликованных ранее то, что испытание проведено у детей младшего возраста в контролируемом исследовании. Дети этого возраста характеризуются некоторыми особенностями иммунологической реактивности, в частности сниженным ответом на полисахаридные антигены, что мы наблюдали и в настоящем исследовании. Интересной находкой является повышение уровня IgA в сыворотке и секретах после лечения Бронхо-муналом при начальном пониженном его уровне. Плацебо-контроль позволил не относить на счет примененной поливалентной вакцины динамику большинства клинических симптомов, а расценить ее как спонтанную. Однако по некоторым признакам, в частности снижению продолжительности обструктивных эпизодов, числа обращений в скорую медицинскую помощь, отмечена существенно различающаяся динамика в группах. Облегчение течения рецидивирующего обструктивного бронхита частично можно объяснить некоторым снижением заболеваемости ОРВИ, однако четко связать клинический эффект вакцины с ее влиянием на систему гуморального иммунитета нам не удалось. Возможно, основной точкой приложения Бронхо-мунала является система клеточного иммунитета, как это указано в ряде работ [14, 16]. Следует отметить сравнительную краткосрочность действия препарата: через год его эффекты заметно снижаются. Это делает обоснованным проведение повторного курса лечения по рекомендации фирмы-изготовителя. Достаточно частые побочные действия, наблюдавшиеся почти у 25 % больных, были незначительными и не могут служить серьезным ограничением применения Бронхо-мунала у детей, страдающих рецидивирующими ОРВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермольева З. В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды.— М.: Медицина, 1968.— С. 384.
2. Уланова М. А., Падуков Л. Н., Таточенко В. К. и др. Особенности гуморального иммунного ответа на Str. pneumoniae у детей: определение антител в сыворотке крови, плевральной жидкости, слюне // Журн. микробиол.— 1990.— № 2.— С. 55—62.
3. Cimadamore M., Agriesti G., Testa A. Evaluation of salivary IgA titre in children suffering from recurrent respiratory infections treated with polyvalent oral vaccines // Minerva pediat.— 1988.— Vol. 40, N 6.— P. 355—360.
4. Clot I., Angari M. Immunostimulation induite par un lysat bacterien luophilise Etude in vitro des reponses specifigues et non specifigues // Med. et Hyg.— 1980.— Vol. 38.— P. 2776—2782.
5. De Mattia D., Mantagna O., Abtomora M. Induction of serum IgA development in catarhal children using a polyvalent oral bacterial vaccine // Minerva pediat.— 1978.— Vol. 30, N 6.— P. 469—476.

6. Gunter C., Lieben S., Wess A. et al. Sekretorische Anticorper werden nicht durch orale Immunisierung mit bakteriellen Ribosomen stimuliert // Gesellschaft fur paediatrische Pneumologie: Jahrestagung. — Dresden, 1991. — N 102.
7. Kaperellova A., Sulko M., Krovnova A. et al. Immunologie indicators in the treatment of recurrent respiratory diseases using peroral bacterial vaccines // Gesch. Pediat.— 1989. — Bd 44, N 8. — S. 454—458.
8. Maestroni G. I., Losa G. A. Clinical and immunobiological effect of an orally administered bacterial extract // Int. J. Immunopharmacol.— 1984. — Vol. 6. — P. 111—117.
9. Milano C., Di Fazio A., Bellioni P. et al. Controlled trial of a polyvalent antibacterial vaccine in children with recurrent respiratory infections // Minerva pediat.— 1980. — Vol. 32, N 9. — P. 641—646.
10. Oggiano N., Di Giralamo F., Salvucci C. et al. Polyvalent oral bacterial vaccine in recurrent respiratory infections // Ibid.— 1985. — Vol. 37, N 19. — P. 741—745.
11. Palma-Carlos A. G., Palma-Carlos M. L. Immunomodulation with Bacterial Extracts in Respiratory Diseases // Lung.— 1990. — Vol. 168. — P. 732—736.
12. Puigdollers I. M., Podes Serna G., Hernandezdalrey I. et al. Immunoglobulin production in man stimulated by orally administered bacterial lysate // Respiration.— 1980. — Vol. 40. — P. 142—149.
13. Putto A., Ruuskanen O., Meurman O. et al. Value of C-reactive protein in the management of febrile children, // Arch. Dis. Child.— 1986. — Vol. 61. — P. 24—29.
14. Scotti L., Biondelli G., Borzanni M. The use of a polyvalent oral bacterial vaccine for recurrent respiratory infections in children // Minerva pediat.— 1987. — Vol. 35, N 7. — P. 251—256.
15. Schaad U. B., Fazine I. C., Fust T. Prospektive placebo-controlierte Doppelblindstudie mit einem Bakterienlysat bei Infektionen der Atemwege und des ORL-Bereiches im Kindersalter // Helv. paediat. Acta.— 1986. — Vol. 41, N 1/2. — P. 7—17.
16. Wybran I., Libin M. et al. Activation of natural killer cells and cytokine production in Humans by Bacterial Extracts [OM — 85 BV] // Lung.— 1990. — Vol. 168. — P. 720—725.

Поступила 26.02.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233/24—036.12—053.2—085.23

О. И. Орлова, М. А. Уланова, И. К. Волков, Е. В. Середа, А. Ф. Туракулов

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПИИ БРОНХО-МУНАЛОМ® ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Отделение острых респираторных инфекций, лаборатория микробиологии и иммунологии
НИИ педиатрии РАМН, Москва

В последние годы для профилактики повторных острых респираторных инфекций и обострений хронической бронхолегочной патологии были предложены вакцины перорального применения, содержащие антигены бактерий, чаще всего инфицирующих дыхательные пути. К ним относятся бронхо-ваксом (фирма «ОМ», Швейцария) и Бронхо-мунал (фирма «ЛЕК», Словения), содержащие лиофилизированный лизат следующих видов микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella ozaenae*.

Предполагается, что в основе действия этих препаратов лежит сенсibilизация иммунокомпетентных клеток, расположенных в лимфоидной ткани кишечника, которые обладают способностью мигрировать в отдаленные участки слизистых оболочек. Через кровеносные и лимфатические пути сенсibilизированные В-лимфоциты попадают в респираторный тракт, где созревают в плазматические клетки, продуцирующие IgA-антитела соответствующей антигенной специфичности.

Увеличение продукции секреторного IgA сопровождается повышением фагоцитарной активности

альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, активацией синтеза интерферона в респираторном тракте, функции Т-клеток и естественных киллеров [5, 6, 9].

Клинические испытания пероральных бактериальных вакцин показали уменьшение частоты и более легкое течение острых респираторных заболеваний у детей, получавших бронхо-ваксом, по сравнению с плацебо [4, 7], хотя есть сообщения об отсутствии существенного клинического эффекта [8]. Вопрос об эффективности применения этой группы препаратов у детей, страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями, в литературе не освещен.

Цель работы — оценить эффективность применения Бронхо-мунала у детей с хронической бронхолегочной патологией.

Препарат применяли у 28 детей в возрасте 3—14 лет (старше 6 лет были 18 детей, 16 мальчиков и 12 девочек) во время пребывания детей в специализированном пульмонологическом стационаре. Препарат назначали больным с наиболее тяжелым течением бронхолегочного процесса на фоне комплексной терапии, включавшей антибиотики, муколитики и бронхолитики, ЛФК, дренаж,

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп больных, участвующих в исследовании

Клинические формы	Больные, получавшие Бронхо-мунал (опытная группа) n=28	Больные, получавшие обычную терапию (контрольная группа) n=12
Первичная хроническая пневмония	15	7
Вторичная хроническая пневмония на фоне врожденных пороков развития легких и бронхов	4	4
иммунодефицитных состояний	7	1
Рецидивирующий бронхит	1	—
Синдром Маклеода	1	—

массаж грудной клетки. В качестве контрольной группы обследовали 12 детей в возрасте 3—14 лет (старше 6 лет были 8 детей, 5 мальчиков и 7 девочек) с аналогичными клиническими проявлениями хронической бронхолегочной патологии, получавших обычную терапию (табл. 1).

Бронхо-мунал назначали в дозе 7 мг/сутки перорально ежедневно, обычно в течение 2 недель, а детям с иммунодефицитными состояниями — до 1 месяца. Двум детям проводили повторные курсы через 6—8 месяцев. Всем детям до начала, в течение

и после окончания терапии в сроки от 3 месяцев до 2 лет проводили комплексное обследование, включавшее клинические, рентгенологические, функциональные методы, бронхоскопию, микробиологические и иммунологические исследования.

Ни у кого из больных не отмечено побочных действий препарата.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям: частота и тяжесть обострений основного заболевания, частота ОРВИ, не сопровождающейся явными признаками обострения хронического бронхолегочного процесса, общее состояние больных, данные бронхоскопического исследования, микробиологические и иммунологические показатели.

Бронхоскопически визуально оценивалось состояние слизистой бронхов, локализация патологического процесса и характер секреции. Бронхоскопия проводилась жестким бронхоскопом типа «Fridel» под общей анестезией. Бронхиальные смывы получали в процессе бронхоальвеолярного лаважа, который выполнялся с лечебно-диагностической целью. После введения бронхоскопа в трахею и осмотра бронхов проводилась аспирация секрета, затем катетером обтурировался субсегментарный бронх, в который порциями вводился подогретый до 37 °С физиологический раствор. Аспирация проводилась немедленно с помощью шприца на 20 мл или вакуумного отсоса. Количество жидкости на одно введение составляло от 5 до

Таблица 2

Оценка клинической эффективности терапии Бронхо-муналом больных с хронической бронхолегочной патологией

Показатели клинической эффективности	Больные хронической пневмонией без иммунодефицитного состояния, получавшие Бронхо-мунал (1) n=21	Больные с иммунодефицитами, получавшие Бронхо-мунал (2) n=7	Контрольная группа (3) n=12
Частота обострений бронхолегочного процесса			
уменьшилась	11	5	3*
не изменилась	2	2	8
увеличилась	0	0	1
Тяжесть обострений			
уменьшилась	8	4	2
не изменилась	5	3	10
увеличилась	0	0	0
Частота ОРВИ, не сопровождавшихся обострением бронхолегочного процесса			
уменьшилась	12	7	4
не изменилась	1	0	6
увеличилась	0	0	1
Динамика эндоскопической картины			
положительная	5	3	3
отсутствие изменений	5	4	7
отрицательная	0	0	1
Респираторные жалобы			
уменьшились	4	1	0
не изменились	9	6	12
увеличились	0	0	0

Примечание. Звездочка — достоверность различий $p_{1-3} < 0,05$.

20 мл, в зависимости от возраста. Для исследования использовалась первая порция. Полученные бронхиальные смывы центрифугировали в течение 20 минут со скоростью 7000 об/мин, супернатант замораживали и хранили при температуре -20°C до момента постановки опыта.

Бактериологические исследования включали посев мокроты и промывных вод бронхов количественным методом [1, 2].

Иммунологические методы: исследовали содержание иммуноглобулинов G, A, M сыворотки крови (РИД по Манчини). В бронхиальных смывах и ротоглоточном секрете определяли содержание иммуноглобулинов G, A, M и секреторного IgA (РИД по Манчини). Содержание секреторного IgA выражали двумя показателями: SIgA1 (отражает содержание сывороточной формы IgA и секреторного IgA) и SIgA2 (отражает содержание секреторного IgA и свободного секреторного компонента).

Определяли антитела к капсульным полисахаридным антигенам пневмококка серотипа 3, С-полисахариду и белковым антигенам в сыворотке крови, слюне и бронхиальных смывах [3].

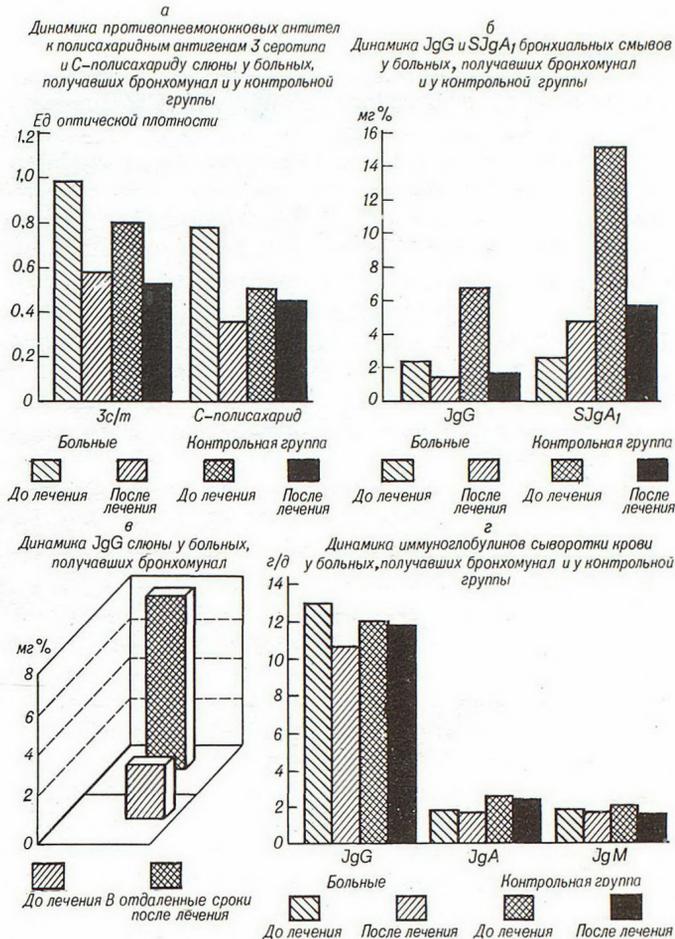
Определение содержания антител в сыворотке проводили с использованием конъюгата антител к иммуноглобулинам человека с пероксидазой (производство предприятия Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи), что позволяло выявлять антитела преимущественно IgG класса. Содержание антител в слюне и бронхиальных смывах с использованием анти-IgA конъюгата (производство «Sevac», Чехословакия).

Состояние клеточного иммунитета характеризовали определением содержания Т-клеток в периферической крови методом розеткообразования с эритроцитами барана.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики.

Дети опытной и контрольной групп получали в отделении одинаковое комплексное лечение, и к моменту окончания курса терапии у них не было существенных отличий в клинической картине в зависимости от того, принимали ли они Бронхо-мунал. Однако при катamnестическом обследовании в сроки от 4 мес до 2 лет (после окончания курса лечения) отмечалась положительная клиническая динамика в течении хронической пневмонии у большинства больных, получавших Бронхо-мунал, в отличие от детей контрольной группы (табл. 2).

Это наиболее отчетливо выражалось в уменьшении частоты ОРВИ у 6 детей с 10—12 раз в год до 2—3. У детей с частотой ОРВИ 3—4 раза в год после лечения на протяжении всего периода наблюдения случаев ОРВИ не отмечалось либо отмечен 1 случай. У 8 детей за период наблюдения обострений хронической пневмонии не отмечалось,



у остальных 8 число обострений уменьшилось с 2—3 в год до 1.

Параллельно со снижением частоты обострений хронической пневмонии у большинства больных уменьшилась и тяжесть обострений.

Положительная динамика эндоскопической картины, оцениваемая при переходе гнойного эндобронхита в катаральный и уменьшении объема воспалительного процесса в бронхах, наблюдалась примерно у половины больных, получавших Бронхо-мунал и менее чем у трети больных контрольной группы.

В то время как в контрольной группе респираторные жалобы больных не изменились вне обострения в течение наблюдения, у 5 из 20 больных, получавших Бронхо-мунал, наблюдалось уменьшение количества мокроты, изменение ее характера, урежение кашля, улучшение общего самочувствия детей.

Положительная динамика всех клинических параметров чаще наблюдалась у больных хронической пневмонией без иммунодефицитного состояния. Ни у одного из больных, получавших Бронхо-мунал, не наблюдалось отрицательной динамики в течении бронхолегочного процесса после лечения, а у 1 ребенка контрольной группы в течении

того же периода наблюдалось увеличение частоты обострений хронической пневмонии, частоты ОРВИ, увеличилась распространенность гнойного эндобронхита и отмечено появление катарального — в здоровом легком.

Сравнение результатов бактериальных исследований у детей обеих групп показало, что частота высева *N. influenzae* из бронхиального секрета практически не изменилась в зависимости от лечения. Частота выделения *S. pneumoniae* уменьшилась у детей, получавших Бронхо-мунал, с 23,3 до 11,1 ($p > 0,05$), однако аналогичная тенденция прослеживалась и у больных контрольной группы (35,7 и 22,7 %, $p > 0,05$), что не позволяет связать уменьшение высева пневмококка с проводимой терапией.

Достоверных изменений процентного и абсолютного числа Т-лимфоцитов как на фоне терапии Бронхо-муналом, так и после ее окончания у больных обеих групп не наблюдалось.

Анализ среднего содержания иммуноглобулинов и противопневмококковых антител в сыворотке и в секретах не позволил выявить каких-либо достоверных отличий у детей, получавших Бронхо-мунал, по сравнению с больными контрольной группы такого же возраста (рисунок).

Отмечалась тенденция к снижению содержания иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке, IgG в бронхиальных смывах, антител к 3 серотипу и С-полисахариду в слюне в обеих группах больных в отдаленные сроки наблюдения. Это может быть обусловлено колебаниями иммунологических показателей в зависимости от фазы бронхолегочного процесса, т. к. во всех случаях лечение начиналось во время обострения, а последующие исследования проводили, как правило, в периоде ремиссии заболевания.

Таким образом, мы не можем связать наблюдаемые изменения показателей гуморального иммунитета с непосредственным влиянием терапии Бронхо-муналом.

Вместе с тем у трех больных хронической пневмонией, развившейся на фоне первичного гуморального иммунодефицитного состояния, положительная клиническая динамика после лечения Бронхо-муналом сопровождалась динамикой иммунологических показателей.

У мальчика 10 лет с гипои иммуноглобулинемией сразу после окончания курса лечения Бронхо-муналом в бронхиальных смывах и слюне появились в значимых количествах секреторные IgA. Параллельно с этим значительно увеличилось содержание IgA-антител к антигенам пневмококка в слюне. Так, содержание антител к полисахаридным антигенам 3 серотипа пневмококка увеличилось с 0,20 ед. оптической плотности до лечения до 0,35 ед. оптической плотности после окончания курса лечения, антитела к С-полисахариду выросли с 0,11 ед. до 0,28 ед., к белковым антигенам — с 0,23 до 0,62 ед. соответственно.

У мальчика 11 лет с гипои иммуноглобулинемией после второго курса лечения в бронхиальных смывах появились секреторные IgA1.

У девочки 12 лет с селективным дефицитом IgA до лечения IgA в сыворотке не определялся, а через 4 месяца после окончания терапии выявлялся в количестве 0,37 г/л.

Заключение

Таким образом, оценка эффективности применения Бронхо-мунала у детей, страдающих хронической бронхолегочной патологией, показала, что у большинства больных отмечается положительный клинический эффект, который выражается главным образом в уменьшении частоты и тяжести обострений процесса, а также частоты ОРВИ, не связанных с обострениями, что значительно отличается от показателей в контрольной группе.

Однако положительная клиническая динамика в целом не сопровождается какими-либо достоверными изменениями в показателях общего и специфического, системного и местного гуморального иммунитета, а также клеточного иммунитета у детей, получавших Бронхо-мунал, по сравнению с больными, получавшими обычную терапию. Вместе с тем наблюдалось увеличение содержания общего IgA и IgA-антител к антигенам пневмококка в сыворотке и секретах у 3 больных с первичными гуморальными иммунодефицитами, получавших Бронхо-мунал.

Очевидно, при иммунодефицитных состояниях пероральное применение бактериальных антигенов может стимулировать продукцию IgA, что делает перспективным применение препаратов этой группы у больных с селективным дефицитом IgA и требует дальнейшего изучения, так как в настоящее время не существует препаратов для лечения таких больных.

Так как механизмы действия препаратов этой группы не исчерпываются влиянием на местный гуморальный иммунитет, несомненно, что положительный клинический эффект применения Бронхо-мунала у детей с хронической бронхолегочной патологией может быть обусловлен активацией таких защитных механизмов, как фагоцитоз, продукция интерферона и лимфокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катосова Л. К., Сидорина Т. М., Батура А. П., Согникова Г. Д. Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания // Журн. микробиол.— 1990.— № 2.— С. 32—38.
2. Катосова Л. К., Чыныев Д. К., Саттаров Г. М. Этиология острых и хронических бронхо-легочных заболеваний у детей. Сообщение первое. Результаты бактериологических и иммунологических исследований // Там же.— 1983.— № 11.— С. 52—56.
3. Падюков Л. Н., Уланова М. А., Кузнецова Е. М. и др. Иммуноферментная система для определения антител к

- полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* в биологических жидкостях // Там же.— 1990.— № 7.— С. 59—65.
4. Bergmann K.-Ch., Soherert K., Noack K. Stimulation of paraspecific defence mechanisms in the respiratory tract by inhalation of a bacterial lysate // Prax. Klin. Pneumol.— 1985.— Bd 39, N 4.— S. 127—129.
 5. Wybran J., Libin M., Schandene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in humans by bacterial extracts. (OM—85 BV) // Lung.— 1990.— Suppl.— P. 720—725.
 6. Bergmann K. C., Waldman R. H. Stimulation of secretory antibody following oral administration of antigen // Rev.

- resp. Dis.— 1988.— Vol. 10.— P. 939—950.
7. Maestroni G. J. M., Losa G. A. Clinical and immunological effects of an orally administered bacterial extract // Int. J. Immunopharmacol.— 1984.— Vol. 6.— P. 111—117.
 8. Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children // Therapiewoche.— 1984.— Bd 34.— S. 3469—3475.
 9. Schaad U. B., Farine J. C., Fux T. Prospektive placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Bakterienlysate bei Infektionen der Atemwege // Helv. paediat. Acta.— 1986.— Vol. 41, N 1—2.— P. 7—17.

Поступила 24.03.92

УДК 615.281.07

Миха Кремзер

«ЛЕК» И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Одно из главных направлений развития

Противомикробные препараты занимают особое место в спектре лекарственных средств, предлагаемых фирмой «ЛЕК». И это особое место они заняли не случайно. Дело в том, что до начала восьмидесятых годов «ЛЕК» не имел, можно сказать, ни одного более или менее важного антибиотика, с одной стороны, и не был известен как фирма с развитой биотехнологией, с другой. «ЛЕК» был известен прежде всего своим химическим синтезом и производством натуральных субстанций, среди которых одно из ведущих мест занимали эрготалкалоиды.

В настоящее время «ЛЕК» производит 17 наименований противомикробных препаратов, которые представлены в табл. 1. Мы производим активные субстанции для девяти препаратов: пять из них производятся на основе собственной биотехнологии (ферментация и изоляция), четыре же мы получаем путем химического синтеза или из базовой молекулы, полученной путем ферментации, или из химических соединений-предшественников. Производственные цеха в г. Лендава считаются одним из наиболее современных биотехнологических производств в Европе.

Попытаемся проследить как произошла такая переориентация и представить стратегию научно-исследовательской работы, которая стала причиной такого изменения производственной программы и которая направлена на дальнейшее развитие программы противомикробных средств.

Уже в конце семидесятых годов на фирме «ЛЕК» сложились примерно следующие принципы научно-исследовательской работы:

— продукция должна максимально удовлетворять требованиям потребителей;

— продукция должна быть достаточно оригинальной (конкурентоспособной на рынке может

быть только высококачественная продукция, обладающая высокими потребительскими свойствами);

— деятельность предприятия (от научно-исследовательской работы до производства и продаж) должна быть организована таким образом, чтобы вызывать положительные эмоции общественности.

Таблица 1

Противомикробные средства в ассортименте завода «ЛЕК»

Генерическое название	Торговая марка
Пипемидиновая кислота	Палин ^R
Бацитрацин + неомицин	Бивацин ^R
Сульфадиазин серебра	Дермазин ^{R*}
Сульфаметоксазол + триметоприм	Примотрен ^R
Гентамицин	Гентамицин ^{R*}
Пефлоксацин	Абактал ^{R*}
Линкомицин	Нелорен ^{R*}
Цефотаксим	Цефотаксим
Имипенем + циластин	Конет ^R
Ацикловир	Акловир ^R
Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксиклав ^{R*}
Клиндамицин гидрохлорид	Климицин ^{R*} (капсулы)
Клиндамицин фосфат	Климицин ^{R*} (ампулы)
Цефтриаксон	Лендацин ^R
Цефахлор	Цефахлор
Ванкомицин	*
Сизомицин	*

Примечание. Звездочкой отмечено собственное производство активной субстанции. Препараты перечислены в том порядке, в каком они были разработаны.

Такая стратегия развития принесла свои плоды. Прежде всего она послужила предпосылкой интенсивных научных исследований и инвестирования в развитие и исследование, так как без этого невозможно ожидать ни соответствующей оригинальности, ни высокого качества препаратов. «ЛЕК» все эти годы вкладывает в развитие примерно 5 % сумм реализованных продаж (это только те средства, которые направляются на собственно исследовательскую работу). А если учитывать и ее виды деятельности, которые также ориентированы на развитие, то можно сказать, что за последние годы «ЛЕК» инвестировал в среднем примерно 50 миллионов швейцарских франков ежегодно, следовательно, приведенный выше процент значительно увеличивается. Еще 2 % от общего объема продаж направляется на развитие обеспечения и контроля качества продукции.

Еще одним следствием такой стратегии является выбор продукции, которая характеризуется относительно высокой добавленной стоимостью на количественную единицу. Это означает меньший поток материалов, меньшую нагрузку на окружающую среду, а значительная часть цены формируется на основе результатов интеллектуального труда. Большинство активных субстанций препаратов, производимых фирмой «ЛЕК», относится к тому ценовому разряду, где цены колеблются в пределах нескольких долларов США за один грамм вещества (все алкалоиды, антибиотики и т. п.). Для этого необходим соответствующий уровень развития технологии, а также научно-исследовательской инфраструктуры, необходимой для обслуживания и развития этой технологии.

Не в последнюю очередь такая ориентация потребовала с самого начала сосредоточиться на экспорте, а в этой связи и на переходе к международным стандартам на всех этапах производства, от разработки нового препарата до его реализации на рынке.

Кроме того, в начале восьмидесятых годов эту концепцию развития производства лекарственных средств мы дополнили еще одним критерием или направлением: развитием интегрированного производства, то есть комплексного производства (субстанция и препараты из этой субстанции). Такой подход будет распространяться на препараты и группы препаратов, которые имеют и будут сохранять свое значение для терапевтической практики и отличаются высоким качеством.

Таким образом, стало ясно, что такая стратегия обязательно должна распространяться и на программу антибиотиков, так как к этому моменту в области биотехнологии сформировалась мощная инфраструктура и кадровая основа. В описываемый период «ЛЕК» располагал ферментационными процессами для производства эрготалкалоидов и были построены полупромышленные и промышленные установки для указанной техно-

логии. Ферментационное производство эрготалкалоидов относится к наиболее сложным ферментационным технологиям (это культивирование микроорганизмов, которые в природных условиях являются паразитами). Изоляция штаммов, как известно, является очень сложным процессом (используется тип растворителей, для которых требуются громоздкие установки для регенерации, включая гидрогенизацию и ряд сепарационных технологий). «ЛЕК» ступил на путь развития биотехнологии достаточно поздно по сравнению с другими фармацевтическими заводами.

Так началась реализация концепции развития в области производства антибиотиков. Первым шагом стало строительство цеха по производству гентамицина в г. Лендава. Это было в 1985 году. Цех имел ряд особенностей экспериментального производства: помимо производства гентамицина он был также предназначен для обучения кадров в целях дальнейшего развития программы. Строительство этого цеха позволило фирме «ЛЕК» занять одно из ведущих мест среди мировых производителей гентамицина (достаточно привести тот факт, что, например, некоторые заказчики из Японии для особых целей, таких как производство глазных мазей, предпочитают гентамицин производства завода «ЛЕК»). С 1987 года цех контролирует FDA.

Развитие биотехнологии продолжалось с введением производства линкомицина, прежде всего как исходного сырья для синтеза клиндамицина (в форме фосфата и гидрохлорида). Все три антибиотика (что касается клиндамицина, то речь идет не только о разнице в соли, но и достаточно отличающемся синтезе) появились на рынке в 1989—1990 гг. (активные субстанции в препаратах Нелорен[®] и Климицин[®] для гуманной медицины, а линкомицин еще и в составе препарата Линкомикс для ветеринарии).

Мы разработали также синтез пefлоксацина, первого хинолона отечественного производства, который под торговой маркой Абактал[®] появился на нашем рынке в 1988 году. В настоящее время этот препарат зарегистрирован в семи странах, подготовка к регистрации ведется еще в нескольких.

В 1988 году «ЛЕК» в сотрудничестве с предприятием «Антибиотикос» разработал и продвинул на рынок препарат Амоксиклав[®] — комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты. В 1989 году концерн «Бичем» (еще до объединения с SKF) приобрел «Антибиотикос» и добился того, что во всем мире больше не было ни одного производителя клавулановой кислоты, который не контролировался бы SKB (Smith, Klien, Beecham). Благодаря обширной патентной защите и комплексной технологии это производство будет невозможно в развитых странах еще довольно продолжительное время (патенты действуют до 2000 года), а в менее развитых странах, независимо от патентной защиты, это

Таблица 2

Физические константы клавулановой кислоты

Молекулярная масса	237,25
pKa	3,1
Коэффициент деления ρ (окта- нол/буфер при pH=3)	$5 \cdot 10^{-2}$
Гигроскопичность	Высокая
Стабильность в твердом состоянии	от 5 до 25 °C
в жидкости	pH 5,5—8
Растворимость	Растворима в воде, не- растворима в гексане, аце- тоне и изопропиловом спирте
Методы анализа	USP XXII

производство практически невозможно. В связи с этим «ЛЕК» оказался перед дилеммой: отказаться от этого производства или попытаться разработать собственную технологию. Мы приняли второе решение.

В литературе упоминались только четыре вида штаммов, способных продуцировать клавулановую кислоту. Они были защищены патентами. Помимо концерна «Бичем» и источников, которые контролировались концерном, были еще два японских. Мы выяснили, что один из держателей патентов отказался от проекта и не располагает штаммом, второй держатель патента штамм сохранил, но к промышленной разработке не приступал. Это была фирма «Санраки», недавно переименованная в «Мерциан». Фирме «ЛЕК» удалось договориться с этой фирмой о разработке технологического процесса на основе лабораторного штамма, изолированного этой фирмой. Разработкой технологии, изоляцией и синтезом предстояло заниматься фирме «ЛЕК».

Мы начали работу в начале 1989 года, а первые количества клавулановой кислоты на полупромышленных установках были получены в начале 1990 года. Переоборудование цехов по производству эрготалкалоидов позволило начать промышленное производство в январе 1990 года, которое пока еще по отношению к потребно-

стям рынка оставалось небольшим. Проектирование и строительство цеха для производства больших объемов в Лендаве началось в конце 1989 года. Часть производства была запущена в сентябре 1991 года, а оставшуюся часть планируется ввести в строй весной 1992 года. С октября 1991 года объемы производства удовлетворяют потребностям рынка.

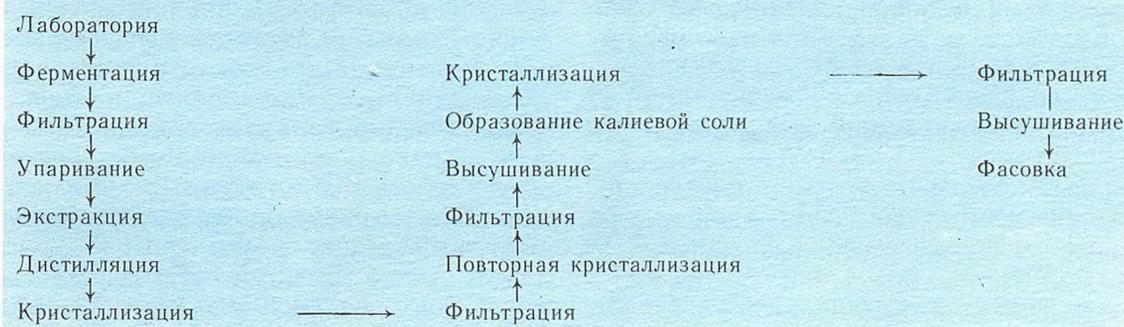
С точки зрения научно-исследовательской разработки, технологии, организации и маркетинга это наиболее сложный проект, который придется реализовывать фирме «ЛЕК» до сих пор. Прежде всего следует упомянуть вопрос рынков сбыта. Несмотря на высокий темп технологического развития, неминуемо наступает период, когда даже на уже освоенном рынке невозможно удовлетворять все потребности. Это означает, как минимум, необходимость вновь завоевывать уже достигнутое положение.

С точки зрения развития и технологии это был очень сложный проект. Реализация этого проекта стала возможной только благодаря уже накопленному опыту и капиталовложениям. Клавулановая кислота — это весьма капризное вещество. В табл. 2 приводятся физические и химические свойства этой молекулы. Мы видим, что она стабильна в очень узком интервале pH и при очень низкой влажности. Кроме того, отдельные операции могут протекать только при низких температурах. Схема в упрощенном виде иллюстрирует технологический процесс. Процесс сам по себе достаточно сложен, а свойства клавулановой кислоты повышают требования к технологии.

Проект был успешно реализован. Амоксиклав[®] в настоящее время зарегистрирован в пяти странах, и в этом году мы начали экспортировать его в Польшу, Чили и Австрию. Во многих странах идет процесс регистрации препарата. На наиболее продвинутой стадии он находится в Канаде, куда мы начнем экспортировать Амоксиклав[®] сразу же после получения регистрационного удостоверения.

В настоящее время мы, а также СКВ, являемся единственными производителями клавулановой

Схема производства клавулановой кислоты



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 morgani (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

дыхания. Чаще всего это *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*.

В условиях роста бактериальной резистентности к ампициллинам и амоксициллинам Амоксиклав («ЛЕК», Любляна) — комбинация амоксициллина и ингибитора бактериальных бета-лактамаз (клавулановой кислоты), это новая возможность возрождения амоксициллина. Амоксиклав хорошо проникает в легочную ткань, в гнойный и мукоидный бронхиальный секрет. Амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой способен уничтожить микроорганизмы, ставшие резистентными к самому амоксициллину или к ампициллиновым и тетрациклиновым антибиотикам. Клинический опыт последних лет свидетельствует о том, что спектр противомикробного действия Амоксиклава шире спектра комбинации триметоприма и сульфаметоксазола, а также шире спектра многих цефалоспориновых антибиотиков.

Серьезной проблемой в лечении острых и рецидивирующих хронических инфекций органов дыхания становится рост числа больных с нарушением адаптационных механизмов. У таких больных инфекции бывают вызваны так называемыми «оппортунистическими» бактериями — стафилококками, грамотрицательными бактериями и даже некоторыми анаэробами. При таких состояниях классических ампициллиновых и амоксициллиновых антибиотиков недостаточно. Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, мы обычно лечили комбинацией бета-лактаминового антибиотика, то есть пенициллина или цефалоспорины, и аминогликозида. В настоящее время все больше сообщений о резистентности, особенно к некоторым цефалоспориновым антибиотикам, в том числе и новых поколений, поэтому применение Амоксиклава для лечения таких состояний, которые в противном случае требуют применения комбинации двух антибиотиков в парентеральной форме, представляет собой достойную альтернативу:

Частота патогенных микроорганизмов при инфекциях органов дыхания

На протяжении нескольких десятилетий отмечалось, что наиболее частыми возбудителями инфекций органов дыхания являются *Streptococcus pneumoniae*, а у больных хроников — *Haemophilus influenzae*. В последнее время по частоте к ним присоединяется и третий возбудитель *Branhamella catarrhalis* из рода грамотрицательных диплококков. Эти три микроорганизма в настоящее время в 70—80 % случаев являются возбудителями инфекций респираторных органов. Оставшиеся 20 % приходятся на более редкие, но упорные бактерии, такие, как уже упоминавшиеся стафилококки, другие грамотрицательные

бактерии (штаммы протей, клебсиеллы, кишечная палочка и анаэробы).

Рост резистентности *Haemophilus influenzae* к ампициллину

По данным различных зарубежных и отечественных источников в настоящее время от 25 до 50 % штаммов *Haemophilus influenzae* резистентны к ампициллиновым антибиотикам. Штаммы, устойчивые к ампициллину, обычно чувствительны к Амоксиклаву. При респираторных инфекциях все чаще высевается бактерия *Branhamella catarrhalis*, которая, как правило, высокочувствительна к Амоксиклаву.

Бактериальные бета-лактамазы, ингибируемые клавулановой кислотой

При инфекциях дыхательных путей возникают проблемы энзимной бактериальной резистентности и других клинически значимых бактерий, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом, у больных, которым проводится иммуносупрессивная терапия, а также у алкоголиков.

Клавулановая кислота, содержащаяся в Амоксиклаве, способна ингибировать бета-лактамазы следующих бактерий:

E. coli
H. influenzae
N. gonorrhoeae
Klebsiella spp.
Proteus vulgaris
Proteus mirabilis
Branhamella catarrhalis
Bacteroides spp.
Staphylococcus aureus.

Показания к применению Амоксиклава при инфекциях органов дыхания

Острый бронхит и обострение хронического бронхита являются показаниями к применению Амоксиклава в том случае, когда возбудитель — резистентная к ампициллину *H. influenzae*. Подобная ситуация складывается и с *Branhamella catarrhalis*, которая является первичным показанием к применению Амоксиклава. Препарат применяется и при инфекциях, вызванных клебсиеллами, *P. vulgaris* и *P. mirabilis*, *E. coli* и стафилококками. Применение показано и при других инфекциях дыхательных путей, возникших как осложнение после гриппа, или при часто инфицирующихся бронхоэктазиях. По нашему опыту, стафилококки, энтеробактерии и анаэробы чаще вызывают инфицирование бронхоэктазии, чем при отсутствии структурных изменений дыхательных путей.

Пенициллин по-прежнему остается препаратом выбора при пневмококковом воспалении легких.

При развитии же воспаления легких после гриппа, у алкоголиков, лиц преклонного возраста или у больных с ослабленным по каким-либо другим причинам иммунитетом также ожидается надежный положительный эффект после применения Амоксиклава. Дело в том, что у таких больных чаще развиваются инфекции, вызванные так называемыми «оппортунистическими» микроорганизмами, резистентными к пенициллину и ампициллину.

Случаи воспаления легких, вызванные грам-отрицательными микроорганизмами и другими резистентными бактериями

В тех случаях, когда нам необходимо на основании эмпирических данных принять решение о тактике лечения воспаления легких, когда имеется возможность аспирации из пищевода или органов пищеварения (особенно у алкоголиков), мы можем предположить, что возбудителем является анаэроб. Стафилококки и грамотрицательные бактерии чаще бывают возбудителем у больных, страдающих диабетом, циррозом печени, декомпенсацией сердца, онкологическими заболеваниями, врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Приобретенный иммунодефицит наблюдается у больных, которые получают препараты, подавляющие иммунитет, — кортикостероиды и цитостатики. Точно такая же измененная реакция наблюдается у больных с тяжелыми инфекциями, которые часто или постоянно лечатся антибиотиками, и, разумеется, у больных, подвергающихся интенсивной терапии, особенно респираторного тракта.

Клинические особенности пневмоний, при которых может быть эффективным Амоксиклав

Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, рецидивирующая, чаще в обеих верхних долях, склонная к абсцедированию. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет, алкоголизм, цирроз печени, лейкозы. Мы в таких случаях назначаем в качестве препарата выбора цефалоспорины первого или второго поколения, иногда в комбинации с аминогликозидом.

Пневмония, вызванная *E. coli*, бронхопневмония, чаще в нижних долях легких, склонная к развитию эмпиемы. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет, пиелонефрит, хирургические инфекции.

Протей вызывает лобарные пневмонии, чаще у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких, у алкоголиков.

Haemophilus influenzae вызывает диффузные милиарные бронхопневмонии, часто у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, а также у детей с инфекциями верхних дыхательных путей, носа, уха.

Анаэробы, например *Bacteroides* spp. вызывают аспирационные пневмонии, особенно правой нижней доли или шестого сегмента обеих нижних долей, часто развивается и эмпиема. Помимо аспирационных пневмоний алкоголиков довольно часто анаэробные пневмонии наблюдаются у больных, страдающих лейкозами, у больных с искусственной вентиляцией легких и при хронически инфицированных бронхоэктазиях. Неврологические болезни обуславливают недостаточную гигиену полости рта и зубов, ослабляют или парализуют рефлексы глотки, что создает постоянные условия для аспирации в органы дыхания. Анаэробные пневмонии могут быть следствием хронических заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, уже упомянутого алкоголизма и тяжелых неврологических нарушений с комой. В нашей клинике анаэробные и/или смешанные легочные инфекции лечат пенициллинами в высоких дозировках и при необходимости клиндамицином.

Инфекции дыхательных путей, при которых не применяется Амоксиклав

Амоксиклав неэффективен при госпитальных пневмониях, при инфекциях, вызванных *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., так как препарат не действует на эти виды бактерий. Также к Амоксиклаву резистентны некоторые штаммы клебсиеллы, протей и кишечной палочки, так как эти штаммы продуцируют ферменты, отличающиеся от бета-лактамаз. У больных, имеющих колонии этих микроорганизмов в зева, инфекции следует лечить комбинацией других антибиотиков, например, противопсевдомонадным пенициллином и аминогликозидом, комбинацией цефалоспорины третьего поколения и аминогликозида или же комбинацией двух бета-лактамов антибиотиков (например ацилуридопенициллином и цефалоспорином третьего поколения). В качестве монотерапии при таких «оппортунистических» возбудителях может быть использована комбинация имипенема с циластатином (Конет[®]). Следовательно, госпитальные инфекции и инфекции, возникшие как осложнение после инвазивной диагностики, как правило, не лечат Амоксиклавом, так как такие инфекции чаще всего вызваны одним из перечисленных госпитальных штаммов.

Атипичные пневмонии, вызванные микоплазмами, хламидиями, легионеллами, также не являются показанием к применению Амоксиклава.

З а к л ю ч е н и е

Амоксиклавом можно лечить бактериальные инфекции, вызванные как штаммами, чувствительными к амоксициллину, так и ставшими ре-

зистентными к нему. Амоксиклав можно также назначать и при полимикробных инфекциях органов дыхания, возбудители которых резистентны к амоксициллину. Этим препаратом можно лечить и инфекции, вызванные стафилококками,

некоторыми энтеробактериями и анаэробами. Главное показание к применению Амоксиклава — это инфекции, вызванные амоксициллинрезистентными штаммами *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и *Branhamella catarrhalis*.

Редактор *И. В. Яшина*.
Технический редактор *Т. Н. Василейская*.
Корректор *И. В. Яшина*.

Фотограф *А. В. Стольников*.
Художественный редактор *П. П. Ефремов*.
Ю. И. Седулин.

Сдано в набор 26.07.92. Подписано в печать 05.10.92. Формат 84×108¹/₁₆. Печать офсет. Усл. печ. л. 6,72.
Усл. кр. отт. 18,48. Уч.-изд. л. 6,54. Тираж 4000 экз. Заказ 1011.

Всероссийское научное общество пульмонологов.
Ордена Трудового Красного Знамени
Чеховский полиграфический комбинат
Министерства печати и информации Российской Федерации
142300, г. Чехов Московской области.

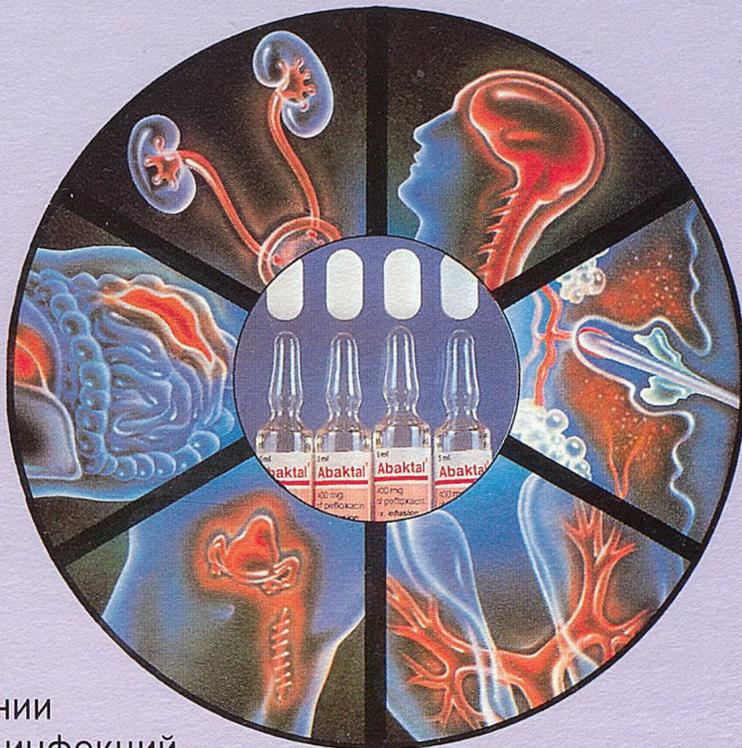
Абактал®

(пепфлоксацин)

таблетки по 400 мг
ампулы по 400 мг

Новое высокоэффек- тивное лекарство против инфекций

- пероральная и парентеральная формы применения
- эффективен в лечении жизнеугрожающих инфекций, вызванных госпитальными штаммами, устойчивыми к остальным антибиотикам
- назначается и больным, которые сверхчувствительны к пенициллинам и цефалоспорином
- удобная фармакокинетика позволяет дозировку 2 раза в день
- отличная переносимость



Противопоказания

Абактал противопоказан для больных, сверхчувствительных к хинолонам, беременных и кормящих женщин, для детей моложе 15 лет и больных с недостатком глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы.

Меры предосторожности

Для предотвращения фоточувствительной реакции больные не должны подвергаться воздействию УФ-излучения. У больных с тяжелыми заболеваниями печени дозы приспосабливают степени повреждения.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, миалгии и/или артралгии, фоточувствительность, неврологические нарушения (головная боль, бессонница), тромбоцитопения (при дозах 1600 мг в день).

Дозировка и способ применения

Средняя суточная доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет 800 мг.

Перорально назначают по 1 таблетке два раза в день после еды.

Парентерально назначают пепфлоксацин в виде медленной одночасовой внутривенной инфузии. Содержимое одной ампулы (400 мг пепфлоксацина) разбавляют 250 мл 5 %-ной глюкозы. Инфундируют два раза в день. Самая большая суточная доза составляет 8 мг/кг веса тела. При тяжелой печеночной недостаточности назначают пепфлоксацин раз в сутки (желтуха), каждые 36 часов (асцит), каждые 48 часов (желтуха и асцит).



ЛЕК, фармацевтично-химический завод, д. д. Любляна



Измерение сопротивления дыхательного потока с помощью аппарата Flowscreen фирмы „ЕГЕР“

Бронхо-респираторные заболевания относятся наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями к наиболее часто встречающимся сегодня среди взрослого населения недугам. Из-за неуклонно возрастающего загрязнения воздушной среды вредными веществами и аллергенами субстанциями все больше подвержены этого рода заболеваниям также дети и юношеская часть населения. С учетом этих процессов разработаны специальные кардио-респираторные системы диагностирования, ведущим поставщиком которых является наша фирма. **FLOWSCREEN** определяет спирометрические данные, величины потока-объема и максимально-возможной вентиляции.



Измерение сопротивления дыхания с помощью приспособления Росс.

Таким образом анализируются простейшими способами, быстро и надежно те или иные функциональные отклонения в области органов дыхания. В своих исследованиях Вы имеете возможность опираться согласно Вашим целям на эффективную программу интерпретации. Особенно важным является сегодня с точки зрения специалистов определение сопротивления воздушного потока (Росс) в опоре на тест „бронхоспазмолиз“ (аппаратура для этого предлагается дополнительно, по опциону, на выбор покупателей). Процедура обследования не требует каких-либо особых усилий со стороны пациента, что особенно важно при определении состояния здоровья детей и престарелых людей.

105077 Москва · 11 Парковая ул., 32/61 · Институт пульмонологии, ГKB № 57, корп. 4 · Бюро фирмы ЭРИХ ЕГЕР · Телефон: 465-28-45

ERICH JAEGER GmbH & Co. KG · P.O. Box 5846 · D-8700 Würzburg 1 · Germany
Tel.: 09 31/419 02-0 · Telefax: 09 31/419 02 46 · Telex: 179318116 = medex d

ERICH
JAEGER