

УДК 615.33:576.8.06

**С.А. Крамарев**

## **Амоксициллин/клавуланат в клинической практике врача-педиатра**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):41-44

*Резистентность к противомикробным препаратам — серьезная проблема современной медицины. В качестве одного из эффективных способов борьбы с резистентностью микроорганизмов является комбинация бета-лактамовых антибиотиков с ингибитором бета-лактамаз. Первым анти-β-лактамазным агентом была клавулановая кислота, полученная в начале 70-х годов XX века из культуры грибка *Streptomyces clavuligerus*. В 1972 г. появился новый антибактериальный препарат из группы пенициллинов — амоксициллин. Спектр его противомикробной активности и возможность орального приема определили выбор для создания комбинированного препарата — амоксициллин/клавуланата, что значительно расширило сферу применения препарата.*

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, резистентность микроорганизмов, амоксициллин/клавуланат.

Первый антибиотик был открыт А. Флемингом в 20-е годы XX века. Термин «антибиотик» ввел в обращение американский микробиолог З. Ваксман, получивший в 1952 году Нобелевскую премию за открытие стрептомицина.

В 1969 г. министр здравоохранения США В. Стюарт в послании к Конгрессу заявил: «... пришло время закрыть книгу инфекционных болезней. Война против эпидемий выиграна» [16]. Однако сегодня (ноябрь 2015 г.) Генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен сказала: «Устойчивость к антибиотикам ставит под угрозу наши возможности лечить инфекционные заболевания и подрывает многие достижения в области медицины» [6].

Резистентность к противомикробным препаратам — серьезная проблема, которая препятствует дальнейшему прогрессу в борьбе с инфекционными заболеваниями, а также может привести к их быстрому распространению в будущем. Развитие устойчивости к лекарственным средствам является естественной ответной реакцией микроорганизмов, однако этот процесс реально предотвратить при условии рационального и обоснованного применения антибиотиков (АБ). Появление феномена устойчивости возбудителей к лечебным препаратам приводит к резкому снижению эффективности этиотропной терапии инфекционных болезней [3].

Использование антимикробных средств в заниженных дозах, увеличение интервалов между введением препарата, применение препарата при отсутствии показаний приводят к созданию в организме субтерапевтических концентраций антибактериальных соединений и, как следствие этого, к селекции резистентных форм микроорганизмов. Применение АБ, предназначенных для этиотропной терапии, с целью повышения продуктивности животных привело к возникновению микрофлоры, резистентной к лечебным препаратам.

Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы антибиотикорезистентности (АБР) можно подразделить на пять групп:

1. *Модификация мишени действия АБП.* Структура мишеней действия АБП подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих их генах. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.

2. *Инактивация АБП.* Механизмы инактивации (ферментативного разрушения) существовали у бактерий задолго до начала использования этих веществ в качестве антибактериальных препаратов. Скорее всего, они выпол-

няли функции защиты от собственного АБ. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней.

3. *Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс).* Известны, как минимум, четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и АБП) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. *Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки.* Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной, и является наименее специфичным в отношении АБП разных групп. Транспорт гидрофильных АБП внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта АБП резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

5. *Защита мишени.* Защита мишени относится к наименее изученным механизмам АБР. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с АБП, а с мишенью действия, и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов [5].

Наиболее распространенным механизмом приобретенной защиты бактерий от АБ является его ферментативная инактивация. Первым возбудителем, приобретшим способность продуцировать бета-лактамазы, стали стафилококки: если в 1944 г. бензилпенициллин был активен в отношении 95% штаммов *Staphylococcus aureus*, и всего 5% штаммов вырабатывали бета-лактамазы и были к нему устойчивы, то через пять лет удельный вес бета-лактамазопродуцирующих штаммов возрос до 50%, а спустя годы — до 90% за счет передачи генов и селекции устойчивых штаммов [11]. Впоследствии проблемы устойчивости к АБ, обусловленной продукцией бета-лактамаз, затронули в большей степени грамотрицательные палочки [13]. Некоторые грамотрицательные бактерии имели природную устойчивость к бета-лактамам вследствие продукции большого количества хромосомных бета-лактамаз: *Klebsiella* spp. устойчива к аминопеницилинам (ампициллин, амоксициллин) и карбоксипеницил-

Таблица 1

Наиболее распространенные β-лактамазы [2]

Фермент	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамазы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β-лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно <i>P. aeruginosa</i> )	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений. Многие способны также гидролизировать цефалоспорины III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам

линам (карбенициллин и тикарциллин). Однако по мере внедрения бета-лактаманых АБ, активных в отношении грамотрицательной флоры, клиническое значение приобрели микроорганизмы, имеющие приобретенную устойчивость за счет синтеза индуцибельных бета-лактамаз (*P. vulgaris*, *C. diversus*) и индуцибельных бета-лактамаз AmpC (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), что обеспечило им устойчивость к аминопенициллинам и цефалоспорином I поколения. Наиболее клинически важным следствием применения бета-лактамов, активных в отношении грамотрицательной флоры, явилось распространение плазмидных бета-лактамаз. [13]. Плазмидные бета-лактамазы способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколения. Карбапенемы обладают наибольшей среди всех бета-лактамов устойчивостью ко всем плазмидным бета-лактамазам. Однако в настоящее время отмечается выработка новых бета-лактамаз, преимущественно класса С, способных инактивировать карбапенемы [14].

На сегодня известно около 500 бета-лактамаз, отличающихся активностью по отношению к различным бета-лактамам, стойкостью к действию ингибиторов, а также локализацией генов, которые их кодируют (табл. 1).

Одним из эффективных способов борьбы с резистентностью микроорганизмов является комбинация бета-лактаманых АБ с ингибитором бета-лактамаз. В клинической практике сегодня имеется группа защищенных бета-лактамов. Включение ингибитора бета-лактамаз в формулу АБ значительно расширяет спектр его микробиологической активности и во многих случаях позволяет преодолеть приобретенную микроорганизмом резистентность. Среди ингибиторов бета-лактамаз наибольшее применение получили клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам [1].

Первым анти-β-лактамазным агентом была клавулановая кислота, полученная в начале 70-х годов XX века из культуры грибка *Streptomyces clavuligerus* [15]. Приблизительно в это же время, в 1972 г., появился новый АБ из группы пенициллинов — амоксициллин. Спектр его противомикробной активности и возможность орального приема определили выбор для создания комбинированного препарата — ингибитора бета-лактамаз и бета-лактаманого АБ. Данная комбинация значительно расширяет спектр действия нового препарата на патогенные микроорганизмы [8].

Ингибиторы бета-лактамаз представляют собой бета-лактаманые структуры, которые необратимо связываются

с ферментами, сами при этом разрушаясь, вследствие чего они получили название суицидных ингибиторов. В настоящее время клиническое значение имеют три таких ингибитора: клавулановая кислота (клавуланат) и два производных пенициллановой кислоты — сульбактам и тазобактам.

Все ингибиторы бета-лактамаз инактивируют большинство бета-лактамаз класса А, особенно хромосомные ферменты *Bacteroides* spp., *C. diversus*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, стафилококковые пенициллиназы, а также бета-лактамазы TEM и SHV — классические и расширенного спектра [13].

Клавуланат высокоактивен в отношении бета-лактамаз класса А, особенно хромосомных бета-лактамаз *Bacteroides* spp., *C. diversus*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококковых пенициллиназ, а также бета-лактамаз, которые часто вырабатываются представителями семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*. Хотя наблюдается рост устойчивости, обусловленной продукцией бета-лактамаз, большинство клинически значимых бета-лактамаз сохраняет свою чувствительность к клавуланату [12].

Клавуланат проявляет собственную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также анаэробов, причем механизм этой активности не связан с ингибированием бета-лактамаз [10].

Важным с клинической точки зрения является антипневмококковая активность амоксициллин/клавуланата (АМО/К). Исследования *in vitro* показали, что клавуланат может повышать антипневмококковую активность бета-лактаманых АБ благодаря дополнительному связыванию с пенициллинсвязывающими белками. Например, добавление клавуланата снижает минимальную подавляющую концентрацию пенициллина на 30%, а пенициллинустойчивые штаммы пневмококка в его присутствии изменяют форму и объем микробных клеток. Таким образом, дополнительное связывание с пенициллинсвязывающими белками придает АМО/К более выраженную по сравнению с амоксициллином антипневмококковую активность [10].

Свойством клавуланата является независимость его эффективности от pH среды. Кроме того, АМО/К сочетает свойства ингибитора бета-лактамаз, хорошую биодоступность и широкий спектр антимикробной активности амоксициллина, что делает его на сегодняшний день единственным представителем ингибиторозащищенных пенициллинов, приемлемых для пероральной

Таблица 2

**Спектр противомикробного действия пенициллинов**

Микроорганизм	Пенициллин	Амоксициллин + клавулановая кислота
<i>Стрептококки групп А, В, С, G</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+
<i>Зеленящие стрептококки</i>	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+
<i>Enterococcus faecium</i>	±	+
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	0	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	+
<i>Escherichia coli</i>	0	+
<i>Klebsiella spp.</i>	0	+
<i>Salmonella spp.</i>	0	+
<i>Shigella spp.</i>	0	+
<i>Proteus mirabilis</i>	0	+
<i>Proteus vulgaris</i>	0	+
<i>Providencia spp.</i>	0	+
<i>Morganella spp.</i>	0	±
<i>Aeromonas spp.</i>	0	+
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	±
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+
<i>Haemophilus ducreyi</i>	+	+
<i>Actinomyces</i>	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	+
<i>Clostridium spp. (кроме C. difficile)</i>	+	+
<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	+
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	+	+

терапии. Наличие формы для парентерального введения делает его оптимальным препаратом среди всех ингибиторзащищенных пенициллинов для ступенчатой терапии [10].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия : Руководство для врачей / С. Н. Козлов. — Москва : МИА, 2009. — 448 с.
2. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.antibiotic.ru/index.php?doc=97>. — Название с экрана.
3. Проблемы антибиотикорезистентности : бюллетень ВОЗ. — 2011. — №1.
4. <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/bacter/ecologia/rezistmo.htm>
5. <http://vet-dom.ru/antibiotikoresistentnost.html>
6. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/en>
7. Brook I. Bacteriology and beta-lactamase activity in ear aspirates of acute otitis media that failed amoxicillin therapy / I. Brook, S. Yocum // Paed. Inf. Dis. J. — 1995. — Vol. 14. — P. 805—807.
8. Cars O. Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics / O. Cars // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 1997. — Vol. 27. — P. 29—34.
9. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years / Wald E. R., Applegate K. E., Bordley C. [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 132 (1). — P. 262—80.
10. Finlay J. A review of the antimicrobial activity of clavulanate / J. Finlay, L. Miller, J. A. Poupard // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — Vol. 52. — P. 18—23.
11. Lacey R. W. Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus and streptococci / R. W. Lacey // British Medical Bulletin. — 1984. — Vol. 40. — P. 77—83.
12. Livermore D. M. Do  $\beta$ -lactamases trap cephalosporins? / D. M. Livermore // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1985. — Vol. 5. — P. 511—514.
13. Livermore D. M.  $\beta$ -Lactamase-mediated resistance and opportunity for its control / D. M. Livermore // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1998. — Vol. 41 (Suppl. D). — P. 25—34.
14. Molecular characterization of an enterobacterial metallo-  $\beta$ -lactamase found in a clinical isolate of Serratia marcescens that shows imipenem resistance / Osano E., Arakawa Y., Wacharotayankun R. [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1994. — Vol. 38. — P. 71—78.
15. Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity / Brown A. G., Butterworth D., Cole M. [et al.] // J. Antibiot. — 1976. — Vol. 29. — P. 668—669.

В таблице 2 представлен сравнительный спектр противомикробной активности пенициллина и комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой [19].

Область клинического использования АМО/К во многом совпадает с таковой у амоксициллина. Последний чаще применяется при нетяжелых, неосложненных инфекциях, в то время как АМО/К используется, в основном, при среднетяжелых, тяжелых и осложненных формах, а также при наличии данных или подозрении на наличие у больного возбудителей заболевания, вырабатывающих бета-лактамазы.

Комбинация АМО/К сохраняет свою высокую эффективность (94–98%) в лечении воспаления среднего уха как у детей, так и у взрослых [7]. Использование АМО/К является эффективным при перитонитах и интраабдоминальных инфекциях, связанных с аппендицитом, дивертикулитом, холециститом и холангитом. Лечение инфекций, обычно вызываемых *E. coli* и *Bacteroides fragilis*, требует использования АБ, активных как против аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу. Особое значение придается комбинации АМО/К для профилактики интраабдоминальных инфекций [20].

Также амоксициллин с клавулановой кислотой может применяться для профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах на желудочнокишечном тракте, тазовых органах, голове и шее, сердце, почках, при замене суставов и хирургии желчных протоков.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой и сегодня входит в современные рекомендации по лечению заболеваний дыхательных путей у детей: пневмонии [18], синусита [9], отита [17].

Появление на рынке Украины отечественного амоксициллина/клавуланата (Амоксил-К) корпорации «Артериум» делает лечение более рациональным с точки зрения цена-качество.

16. Spellberg B. Mistaken or Maligned? / B. Spellberg, W. H. Stewart // *Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 47. — P. 294—294.
17. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media / Lieberthal A. S., Carroll A. E., Chonmaitree T. [et al.] // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 131 (3). — P. 1—38.
18. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 30, 2011*.
19. The Sanford guide to antimicrobial therapy / Gilbert D. N., Moellering R. C., Sande M. A. editors. — 29th ed. — Hyde Park (VT) : Antimicrobial Therapy, Inc., 1999.
20. Todd P. A. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use / P. A. Todd, P. Benfield // *Drugs*. — 1990. — Vol. 39. — P. 264—307.

#### **Амоксицилін/клавуланат у клінічній практиці лікаря-педіатра**

**С.О. Крамарьов**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резистентність до протимікробних препаратів — серйозна проблема сучасної медицини. Одним з ефективних засобів боротьби з резистентністю мікроорганізмів є комбінація бета-лактамних антибіотиків з інгібітором бета-лактамаз. Першим анти- $\beta$ -лактамазним агентом стала клавуланова кислота, отримана на початку 70-х років XX століття з культури грибка *Streptomyces clavuligerus*. У 1972 р. з'явився новий антибактеріальний препарат з групи пеніцилінів — амоксицилін. Спектр його протимікробної активності та можливість орального прийому визначили вибір для створення комбінованого препарату — амоксицилін/клавуланату, що значно розширило сферу застосування препарату.

**Ключові слова:** антибактеріальні препарати, резистентність мікроорганізмів, амоксицилін/клавуланат.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):41-44

#### **Amoxicillin / clavulanate in the clinical practice of pediatrician**

**S.A. Kramarev**

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resistance to the antimicrobial preparations is a serious problem of the present medicine. As one of the effective methods of combating with microbial resistance is the combination of beta-lactam antibiotics with a beta - lactamase inhibitor. The first anti-lactamase- $\beta$ -agent was clavulanic acid obtained in the early 70-ies of XX century from the culture of the fungus *Streptomyces clavuligerus*. In 1972 year was found new antibacterial preparation amoxicillin from the penicillins group. The spectrum of its antimicrobial activity and the possibility of oral administration determined the choice for creation of a combined preparation -amoxicillin / clavulanate, which greatly expanded the scope of the preparation.

**Key words:** antibacterial preparations, microbial resistance, amoxicillin / clavulanate.

#### **Сведения об авторах:**

**Крамарев Сергей Александрович** — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-62.

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.