

# АУГМЕНТИН™

Оригінальний амоксицилін/клавуланова кислота

- **Аугментин™** ефективний щодо широкого спектра збудників інфекцій дихальних шляхів, у т.ч. щодо основних респіраторних патогенів<sup>1</sup>:



- При бактеріальних інфекціях дихальних шляхів **Аугментин™** має високу клінічну ефективність:

Негоспітальна пневмонія <sup>2</sup>	Інфекційні загострення ХОХЛ <sup>3</sup>	Рецидивуючий тонзиліт <sup>4</sup>	Гострий бактеріальний середній отит <sup>5</sup>	Гострий бактеріальний риносинусит <sup>6</sup>
<b>93,1%</b>	<b>98,6%</b>	<b>95,7%</b>	<b>90,5%</b>	<b>90–92%</b>

- **Аугментин™** рекомендований як препарат вибору при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів<sup>7, 8</sup>

## Схеми застосування та дози:

<p><b>дорослим</b></p> <p>таблетки 1000 мг по 1 таблетці 2 рази на добу на початку прийому їжі</p>		<p><b>дітям</b></p> <p>суспензія 228,5 мг/5 мл 45 мг/кг/добу у 2 прийоми на початку прийому їжі</p>	
--	---	---	--

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аугментин™

**Форми випуску:** порошок для приготування суспензії 228,5 мг/5 мл; порошок для приготування суспензії 642,9 мг/5 мл; таблетки 625 мг, таблетки 1000 мг, порошок для приготування розчину для ін'єкцій 500/100 мг, 1000/200 мг. **Активні речовини:** амоксициліну тригідрат, калію клавуланат. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій, які викликані чутливими до Аугментину мікроорганізмами. **Спосіб застосування та дози:** дорослі та діти віком старше 12 років — таблетки 1000 мг 2 рази на добу. **Застосування в дитячому віці:** у формі суспензії 228,5 мг дітям віком від 2 міс до 12 років — 45/6,4 мг/кг/добу в 2 прийоми, у формі суспензії 642,9 мг дітям віком від 3 міс до 12 років — 90/6,4 мг/кг/добу в 2 прийоми. **Противпоказання:** підвищена чутливість до бета-лактамів, наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Вагітність та лактація:** можна застосовувати, якщо, на думку лікаря, користь від застосування переважає ризик. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри та слизової оболонки, шкірні висипання,

свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, оборотна лейкопенія та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність і конвульсії, антибіотикоасоційований коліт, чорний «волосатий» язик, помірне підвищення рівня АсАТ та/або АлаТ, гепатит та холестатична жовтяниця, синдром Стивенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий експлізативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, алопуринолом, естрогенами. **Передозування:** лікування симптоматичне. **Особливості застосування:** не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз. При супутньому прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Слід з обережністю призначати пацієнтам із дисфункцією печінки. Необхідна корекція дози в

пацієнтів із порушенням функції нирок. Застосовувати з обережністю в пацієнтів із фенілкетонуриєю. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Р.П. № UA/0987/05/01, UA/0987/04/01, UA/0987/01/01, UA/0987/01/02, UA/0987/02/02, UA/0987/02/01.

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та отримати додаткову інформацію про препарат ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, Київ, просп. Павла Тичини, 1 В. Тел.: (044) 585-51-85/-86. www.gsk.ua

Інформація для лікарів для використання у професійній діяльності.

**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування препарату Аугментин™. 2. Paris R. et al. (2008) Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. J. Chemother., 20(1): 77–86. 3. Beghi G. et al. (1995) Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. J. Chemother., 7(2): 146–152. 4. Mahakit P. et al. (2006) Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. Clin. Ther., 28(1): 99–109. 5. Hoberman A. et al. (2005) Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. Pediatr. Infect. Dis. J., 24(6): 525–532. 6. Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP) (2004) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg., 130(Suppl.): 1–45. 7. Наказ МОЗ від 19.03.2007 р. № 128. 8. Наказ МОЗ від 24.03.2009 р. № 181.

**А.Я. Дзюблик, Я.А. Дзюблик**

*Александр Ярославович Дзюблик — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Института семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, заведующий отделением неспецифических заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины, Киев*

*Ярослав Александрович Дзюблик — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клиничко-функционального отделения Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины, Киев*

## Антибиотикорезистентность при лечении бактериальных респираторных инфекций и пути ее преодоления

### Актуальность проблемы антибиотикорезистентности

Бактериальные инфекции дыхательных путей являются одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности среди взрослого населения, а у детей младшего возраста и пациентов пожилого возраста вносят весомый вклад в структуру смертности от инфекционных заболеваний. Единственным доступным вариантом этиотропной терапии при бактериальных респираторных инфекциях остается применение антибактериальных препаратов, которые позволяют купировать инфекционный процесс, предотвратить развитие осложнений и неблагоприятных исходов, способствуют быстрому улучшению состояния пациента (Жаркова Л.П. и соавт., 2011).

При проведении антибиотикотерапии актуальны вопросы выбора надлежащего препарата и режима его дозирования. Существуют две основные концепции выбора назначения антибактериальных препаратов: эмпирическая и этиотропная. Эмпирическая предусматривает начало антибактериальной терапии сразу же после установления клинического диагноза. Целенаправленное этиотропное лечение возможно только после забора клинического материала для проведения исследования, идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам. Ввиду того что от момента забора материала до получения результатов проходит как минимум 72 ч, обычно у практического врача нет возможности начать лечение инфекций с этиотропной терапии, а потому назначение антибиотиков при лечении амбулаторных инфекций производится эмпирическим путем.

Необходимым условием успешной антибактериальной терапии является пол-

ная эрадикация возбудителя. В условиях, когда лечение не заканчивается полной ликвидацией патогенных микроорганизмов, происходит «селекция» устойчивых к применяемому препарату штаммов — развивается антибиотикорезистентность (Laxminarayan R. et al., 2013).

Широкая доступность антибиотиков (вследствие безрецептурного отпуска), «профилактическое» их назначение при вирусных инфекциях, неверный выбор антибиотика, режима его дозирования или длительности лечения, а также несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций приводят к формированию и распространению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что на сегодняшний день является глобальной проблемой для всех стран мира (Sumpradit N. et al., 2012; Laxminarayan R. et al., 2013).

Проблема антибиотикорезистентности возникла практически одновременно с синтезом первых антибиотиков, однако в последние несколько десятилетий она приобретает угрожающие масштабы. В то время как начиная с 1980-х годов отмечается неуклонный рост числа антибиотикорезистентных штаммов (причем среди как госпитальных, так и негоспитальных инфекций), параллельно зафиксировано значительное замедление темпов разработки новых антибактериальных препаратов (Infectious Diseases Society of America, 2004; Boucher H.W. et al., 2009). В 1940–1970-е годы на фармацевтический рынок вышло >10 новых классов антибиотиков (пенициллины, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, хинолоны, гликопептиды, рифампицины, производные нитроимидазола и др.), которые эффективны и по сей день. После этого в течение почти 40 лет имела место явная стагнация: несмотря на проводившиеся исследования, ни одного нового класса антибиотиков не поступило в кли-

*Что не убивает меня, то делает меня сильнее  
Фридрих Ницше, «Сумерки идолов»*

ническую практику. Только в XXI в. намечился некоторый прогресс в этой отрасли: разработаны хотя бы единичные классы антибиотиков (глицилциклины, липопептиды, оксазолидиноны), тем не менее в основном предназначенных для лечения особых специфических инфекций (Powers J.H., 2004; Mullane K.M., Gorbach S., 2011). В арсенале практического врача, когда речь идет о лечении наиболее распространенных инфекционных заболеваний — таких как инфекции нижних дыхательных путей, околоносовых пазух, среднего уха, по-прежнему преобладают те антибактериальные препараты, которые были внедрены в обиход ≥40 лет назад.

### Оптимизация антимикробной терапии с учетом фармакодинамических и фармакокинетических параметров

Основная цель современной антибиотикотерапии — рациональное применение имеющихся антибиотиков. Обязательными условиями антибиотикотерапии являются следующие:

1. Спектр активности применяемого препарата должен соответствовать вероятному возбудителю или возбудителям (при ассоциациях).
2. Назначаемый антибиотик должен преодолевать имеющиеся у возбудителя механизмы приобретенной резистентности.
3. Выбранный режим дозирования должен создавать в очаге инфекции такой уровень концентрации антибактериального препарата, который способствует быстрой гибели и эрадикации возбудителя (Бут Г., 2008).

Дополнительно следует учитывать риск развития нежелательных реакций и затрат на проведение курса терапии (Жаркова Л.П. и соавт., 2011).

Таким образом, рациональный выбор антибиотика предусматривает учет не только резистентности возбудителя, но также фармакодинамических (ФД) и фармакокинетических (ФК) характеристик препарата с целью не только эффективного и безопасного лечения каждого конкретного пациента, но также и предотвращения развития и распространения антибиотикорезистентности.

Оптимизация антимикробной терапии предполагает использование знаний о взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов. Антибиотики — специфический класс лекарственных препаратов: в систему взаимодействующих элементов, помимо собственно препарата и организма пациента, включается еще и третий компонент — возбудитель заболевания.

Основное ФД-приложение любого антибиотика реализуется именно на уровне влияния на микроорганизмы, а влияния, оказываемые при этом на организм больного, являются неизбежным следствием токсичности любого подобного препарата и должны быть минимизированы.

В рамках этой сложной, но слаженной трехкомпонентной системы необходимо учитывать и ФК-влияние организма пациента на антибиотик. В результате всасывания последнего (при пероральном введении), дальнейшего распределения и метаболизации в очаге создается определенная концентрация лекарственного препарата, которая изменяется с течением времени. ФК-/ФД-соотношение антибиотиков подразумевает взаимотношение между концентрациями антибактериального препарата и вызываемыми ими эффектами — как положительными (уничтожением бактерий), так и нежелательными.

Очевидно, что единственный доступный на сегодняшний день способ повлиять на эту систему извне — изменение дозы и режима введения антибиотика. При этом необходимо принимать во внимание тот факт, что фармакодинамика разных классов антибиотиков может существенно различаться. Принято считать, что многократное повышение дозы приводит к соответствующему улучшению антибактериального эффекта. Однако в отношении β-лактамов антибиотиков показана следующая закономерность: повышение концентрации антибиотика в очаге >4 МПК (минимальная подавляющая концентрация) практически не вызывает существенного повышения эффективности терапии, в то же время повышается риск развития нежелательных реакций.

Каким же образом возможно повысить эффективность лечения β-лактамами? Для ответа на этот вопрос необходимо понимать, что антибиотик оказывает свое действие на возбудителя не одномоментно, а на протяжении длительного времени, причем это влияние можно считать достаточным, пока его концентрация в очаге

превышает МПК (Т>МПК). Для сохранения эффективности длительность сохранения терапевтической концентрации Т>МПК для антибиотиков пенициллинового ряда должна составлять >40% интервала введения.

Теоретически оптимизация параметра Т>МПК при применении β-лактамов возможна при увеличении кратности приема — с 2 до 4 раз в сутки. Однако на практике достичь этого довольно затруднительно из-за сопряженного с необходимостью частого приема препаратов значимого снижения комплаентности пациентов. К примеру, если при приеме амоксициллина/клавулановой кислоты 2 раза в сутки приверженность пациентов лечению сохраняется на уровне 84,5%, то при необходимости трехкратного приема этот показатель снижается до 72,7% (p<0,001). Снижение комплаенса при этом проявляется зачастую не в виде полного отказа от антибактериальной терапии, а в виде самовольного уменьшения кратности приема. В то время как при двукратном приеме большинство (54,8%) пациентов принимали назначенный препарат регулярно на протяжении ≥80% курса, то при двукратном приеме так поступали всего 19,6% больных (p<0,001), и чаще всего они пропускали именно последний, третий прием антибиотика (Llor C. et al., 2012). Такая тактика может служить дополнительным фактором «селекции» резистентного возбудителя.

Если заболевание вызвано чувствительным к амоксициллину штаммом, то применение этого препарата в стандартной дозе с интервалом 8 ч позволяет обеспечивать необходимые для успешного лечения ФК-/ФД-параметры. При МПК<sub>90</sub> 0,06 мг/л для *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*) Т>МПК достигает 100% (то есть все время в очаге поддерживается концентрация активного вещества, превышающая МПК). При МПК<sub>90</sub> 1 мг/л для *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) этот показатель составляет 60%, что тоже вполне удовлетворительно (Т>МПК>40%). Однако если речь идет о резистентных микроорганизмах, то МПК амоксициллина для них превышает таковую для чувствительных штаммов, а следовательно, показатель Т>МПК закономерно снижается. Для резистентных *Str. pneumoniae* МПК<sub>90</sub> достигает 4 мг/л, вследствие чего Т>МПК опускается ниже допустимого предела (<40%). Аналогичная ситуация отмечается и в отношении *H. influenzae* (Craig W.A., Andes D., 1996).

### Механизмы формирования антибиотикорезистентности и пути ее преодоления

По данным глобального эпидемиологического исследования PROTECT, в 2003–2004 гг. нечувствительность к пенициллину отмечена у 35,7%, а к макролидам — у 36,0% выделенных штаммов *Str. pneumoniae*; продукция β-лактамаз — у 12,3% штаммов *H. influenzae*, еще 5,2% изолятов гемофильной палочки формировали устойчивость к ампициллину за счет других механизмов (Жаркова Л.П. и соавт., 2011).

В России чувствительность типичных возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам изучена в ходе серии исследований. По данным исследования ПеГАС, частота пенициллинорезистентности среди *Str. pneumoniae* в целом составляет 11,2% (из них 9,1% — штаммы с промежуточной резистентностью; 2,1% — с высокой резистентностью). 99,6% изолятов *Str. pneumoniae* сохраняют чувствительность к амоксициллину, что превосходит общеевропейские показатели. Аналогичная ситуация отмечена и в отношении *H. influenzae*: всего 5,4% выделенных штаммов способны продуцировать β-лактамазы (Решедько Г.К., Козлов Р.С., 2007; цит. по: Жаркова Л.П. и соавт., 2011).

Важным механизмом формирования резистентности к пенициллинам и цефалоспорином является продукция фермента β-лактамазы, который расщепляет лактамное кольцо и таким образом инактивирует антибактериальный препарат (Болл П. и соавт., 1999). Начиная с 1990 г. зафиксировано десятикратное увеличение числа разновидностей β-лактамазы — на сегодняшний день идентифицировано уже >1000 разных форм этого фермента (Laxminarayan R. et al., 2013). Одним из путей преодоления антибиотикорезистентности в этом случае может служить добавление к β-лактамному антибиотику ингибитора β-лактамаз, например клавулановой кислоты. Клавулановая кислота в этом комплексе выступает как ингибитор бактериальной β-лактамазы, благодаря чему антибактериальный спектр амоксициллина/клавулановой кислоты существенно расширился по сравнению с незащищенным амоксициллином за счет как патогенов, изначально продуцирующих β-лактамазу, так и штаммов, приобретающих эту способность в процессе формирования резистентности (Болл П. и соавт., 1999).

У грамположительных микроорганизмов механизм формирования антибиотикорезистентности может быть связан с уменьшением количества каналов в клеточной оболочке, через которые β-лактамы проникают в клетку. *Str. pneumoniae* способны к модифицированию структуры участвующих в синтезе микробной стенки пенициллинсвязывающих белков, которые и служат мишенью для β-лактамов, что приводит к снижению аффинности их к антибиотикам. В таких случаях для преодоления резистентности недостаточно добавления ингибитора β-лактамаз, необходимо повышение дозы β-лактамов антибиотиков.

### Применение высокодозных форм антибактериальных препаратов в клинической практике

В клинической практике врача нередки случаи, когда можно заранее, до получения результатов бактериологического исследования, спрогнозировать, что заболевание с высокой вероятностью вызвано возбудителем, устойчивым к анти-



биотикам. К возможным факторам риска развития антибиотикорезистентных инфекций относятся:

- географическое расположение (проживание в регионах, где циркулируют специфические антибиотикорезистентные штаммы);
- предшествующее применение антибиотиков (в течение  $\leq 3$  мес);
- ранний детский ( $< 2$  лет) или пожилой ( $> 65$  лет) возраст;
- пребывание в организованных коллективах (детский дом, дом престарелых);
- сопутствующая патология: иммунодефицитные состояния (в том числе вследствие применения системных глюкокортикоидов), хронические сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания.

В этих случаях при подборе эмпирической терапии следует заранее учитывать высокий риск антибиотикорезистентности и предпринимать меры по ее преодолению, в частности в виде повышения дозы препарата. Рассмотрим оба метода преодоления антибиотикорезистентности на примере комбинации амоксициллин + клавулановая кислота (препарат Аугментин™). В ситуациях, когда речь идет о нетяжелых инфекциях, предположительно вызванных чувствительными возбудителями, препарат Аугментин™ применяют в стандартной дозе: по 875/125 мг 2 раза в сутки. Таким образом, суточная доза амоксициллина составит 1750 мг, чего вполне достаточно в вышеуказанных случаях.

В ситуациях, когда требуется повышение дозы амоксициллина, рекомендовано применение высокодозной формы — Аугментин™ SR, позволяющей за один прием получить 2000 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты (2 таблетки по 1000/62,5 мг). Это позволяет нарастить суточную дозу амоксициллина, сохранив двукратный прием и достаточную для защиты амоксициллина от  $\beta$ -лактамаз суточную дозу клавулановой кислоты.

Для обеспечения надежного показателя  $T > \text{МПК}$  Аугментин™ SR изготовлен с применением технологии модифицированного высвобождения. Каждая таблетка состоит из двух слоев — в слое немедленного высвобождения содержится около половины дозы амоксициллина и вся доза клавулановой кислоты, а в слое замедленного высвобождения — оставшаяся доза амоксициллина. Благодаря быстрому всасыванию компонентов, содержащихся в слое немедленного высвобождения, удастся достичь достаточной пиковой концентрации как амоксициллина с целью его эффективного антибактериального действия, так и клавулановой кислоты с целью нейтрализации  $\beta$ -лактамаз. Отсроченное всасывание амоксициллина из слоя замедленного высвобождения позволяет значительно расширить интервал  $T > \text{МПК}$  — даже в отношении резистентных к  $\beta$ -лактамам антибиотикам штаммов с МПК 4 мг/л показатель  $T > \text{МПК}$  достигает 49%, что полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к  $\beta$ -лактамам (Kaе C.M. et al., 2001).

По сравнению со стандартной формой препарата Аугментин™ (875/125 мг), высокодозная обеспечивает более высокую пиковую концентрацию и более длительное поддержание  $T > \text{МПК} > 40\%$ . Бактерицидная активность комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты в концентрации, достигаемой при применении высокодозной формы препарата Аугментин™ SR с модифицированным высвобождением, в отношении резистентных штаммов *Str. pneumoniae* достигает  $> 99,99\%$  для штаммов с МПК 4 мг/л,  $> 99\%$  — для 8 мг/л. Продемонстрировано также бактерицидное действие таких концентраций действующих веществ в отношении высокорезистентных штаммов с МПК 16 мг/л (70,6%) (Sevillano D. et al., 2004). Подобного эффекта невозможно добиться при назначении стандартного амоксициллина в дозе 2000 мг: хотя пиковая концентрация и будет достаточно высока, однако за счет немедленной метаболизации показатель  $T > \text{МПК}$  не достигает необходимого уровня (Woodnutt G., Berry V., 1999; Kaе C.M. et al., 2001).

К сегодняшнему дню в отношении препарата Аугментин™ SR накоплена достаточно обширная доказательная база. J. Garau (2004) проведен метаанализ 7 крупных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, в ходе которых изучалась эффективность препарата при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ)<sup>1</sup>, негоспитальной пневмонии, остром бактериальном риносинусите (в том числе вызванных резистентными штаммами пневмококка, МПК 2–8 мг/л) ( $n=3376$ ).

Препаратами сравнения являлись левофлоксацин в дозе 500 мг/сут (при остром бактериальном риносинусите, обострении ХОЗЛ), кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки (при бактериальном обострении ХОЗЛ), амоксициллин/клавулановая кислота в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки и 1000/125 мг 3 раза в сутки (в том числе парентерально, при негоспитальной пневмонии).

Согласно результатам метаанализа, среди пациентов, принимавших амоксициллин/клавулановую кислоту по 2000/125 мг 2 раза в сутки, терапия была успешной в 94,4% случаев, в то время как в группах сравнения — в 82,9%. Из всех случаев идентификации резистентного к пенициллину *Str. pneumoniae* (15 различных штаммов с МПК 4–8 мг/л) указанный препарат был эффективен в 96,2% случаев: в 96% — при негоспитальной пневмонии, 95,8% — при остром бактериальном риносинусите, 100% — при бактериальном обострении ХОЗЛ.

### Дифференцированный подход к эмпирической терапии бактериальных инфекций

Резюмируя вышеизложенное, следует определиться с уточнением показаний

<sup>1</sup> Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра — хроническая обструктивная болезнь легких.

к применению различных форм амоксициллина/клавулановой кислоты. Амоксициллин/клавулановая кислота показан(-а) при широком спектре бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к данному препарату штаммами. Как известно, амоксициллин/клавулановая кислота входит как в зарубежные, так и в отечественные стандарты оказания медицинской помощи и является препаратом выбора при следующих патологиях: острый бактериальный риносинусит, острый средний отит, требующий антибиотикотерапии, инфекционное обострение ХОЗЛ, негоспитальная пневмония — перорально для амбулаторного ведения пациентов с негоспитальной пневмонией II группы<sup>2</sup>, парентерально — в ходе комплексного стационарного лечения больных негоспитальной пневмонией III и IV групп<sup>3,4</sup> (American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004; Міністерство охорони здоров'я України, 2007; Woodhead M. et al., 2011; Chow A.W. et al., 2012).

Стандартной дозы амоксициллина/клавулановой кислоты (Аугментин™ 875/125 мг) достаточно в следующих клинических ситуациях:

- при бактериальных инфекциях легкой и средней степени тяжести;
- для лечения пациентов без отягощенного анамнеза;
- при условии предположительной чувствительности (или условной резистентности) возбудителя к препарату. Высокодозные формы амоксициллина/клавулановой кислоты предназначены для применения при высоком риске наличия у пациента резистентной флоры (тяжелые сопутствующие заболевания: сахарный диабет, ХОЗЛ, хроническая сердечная недостаточность, онкологическая патология; антибиотикотерапия в течение последних 3 мес в анамнезе).

В целом применение ФК-/ФД-принципов антибактериальной терапии в клинической практике обеспечивает более полную эрадикацию возбудителя из очага инфекции, что гарантирует улучшение клинического исхода и минимизирует вероятность развития антибиотикорезистентности. Высокодозная форма препарата Аугментин™ SR с модифицированным высвобождением является хорошим примером успешного внедрения принципов ФК-/ФД-антибиотиков в реальную клиническую практику.

<sup>2</sup> Ко II группе относят пациентов с легким течением негоспитальной пневмонии, не требующих госпитализации, однако имеющих сопутствующую патологию (ХОЗЛ, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания, диффузные заболевания печени и/или почек с нарушением их функции, хронический алкоголизм, психические расстройства, опухоли) и/или применявших антибиотики в течение последних 3 мес ( $\geq 2$  суточных доз).

<sup>3</sup> К III группе относят пациентов с нетяжелым течением негоспитальной пневмонии, нуждающихся в госпитализации в терапевтическое отделение по медицинским (наличие неблагоприятных прогностических факторов) показаниям.

<sup>4</sup> К IV группе относят больных негоспитальной пневмонией с тяжелым течением, требующих госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (Міністерство охорони здоров'я України, 2007).

**Список использованной литературы**

**Болл П., Геддес А., Ролинсон Г.** (1999) Аугментин: анализ 15 лет клинического использования. Укр. мед. часопис, 2(10): 5–26 ([http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/10/pdf/1324\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/10/pdf/1324_rus.pdf)).

**Бурт Г.** (2008) Антибиотикорезистентность. Взгляд на проблему и пути ее решения. Новости медицины и фармации. Антимикробная и противовирусная терапия (тематический номер), 263 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/6898>).

**Жаркова Л.П., Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А.** (2011) Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике. Фарматека, 4: 8–16.

**Міністерство охорони здоров'я України** (2007) Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» ([www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20070319\\_128.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html)).

**Решедько Г.К., Козлов Р.С.** (2007) Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России. В кн.: Л.С. Стрauchский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, с. 32–46.

**American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media** (2004) Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics, 113(5): 1451–1465.

**Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al.** (2009) Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis., 48(1): 1–12.

**Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al.; Infectious Diseases Society of America** (2012) IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin. Infect. Dis., 54(8): e72–e112.

**Craig W.A., Andes D.** (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr. Infect. Dis. J., 15(3): 255–259.

**Garau J.** (2004) Performance in practice: bacteriological efficacy in patients with drug-resistant *S. pneumoniae*. Clin. Microbiol. Infect., 10 (Suppl. 2): 28–35.

**Infectious Diseases Society of America** (2004) Bad Bugs, No Drugs. As Antibiotic Discovery Stagnates, A Public Health Crisis Brews. IDSA, Alexandria, 39 p.

**Kaye C.M., Allen A., Perry S. et al.** (2001) The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. Clin. Ther., 23(4): 578–584.

**Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al.** (2013) Antibiotic resistance — the need for global solutions. Lancet Infect. Dis., 13(12): 1057–1098.

**Llor C., Bayona C., Hernández S. et al.** (2012) Comparison of adherence between twice- and thrice-daily regimens of oral amoxicillin/clavulanic acid. Respirology, 17(4): 687–692.

**Mullane K.M., Gorbach S.** (2011) Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. Expert Rev. Anti Infect. Ther., 9(7): 767–777.

**Powers J.H.** (2004) Antimicrobial drug development — the past, the present, and the future. Clin. Microbiol. Infect., Suppl. 4: 23–31.

**Sevillano D., Calvo A., Giménez M.J. et al.** (2004) Bactericidal activity of amoxicillin against non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* pharmacodynamic model simulating the concentrations obtained with the 2000/125 mg sustained-release co-amoxiclav formulation. J. Antimicrob. Chemother., 54(6): 1148–1151.

**Sumpradit N., Chongtrakul P., Anuwong K. et al.** (2012) Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand. Bull. World Health Organ., 90(12): 905–913.

**Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and Infectious Diseases** (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — full version. Clin. Microbiol. Infect., 17(Suppl. 6): E1–E59.

**Woodnutt G., Berry V.** (1999) Efficacy of high-dose amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother., 43(1): 35–40.

**При поддержке  
ООО «ГлаксосмитКляйн  
Фармасьютикалс Україна»  
AGMT/11/UA/31.01.2014/8220**

Получено 02.12.2013

**Тестовые вопросы**

**1. Выберите верное утверждение:**

- основных принципом лечения бактериальных респираторных инфекций является начало целенаправленной этиотропной антибактериальной терапии с первых суток заболевания; проведение эмпирической антибактериальной терапии в этой ситуации не рекомендовано
- лечение бактериальных респираторных инфекций предусматривает начало с эмпирической антибактериальной терапии; целенаправленная этиотропная терапия возможна только после забора клинического материала для проведения исследования, идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам

**2. Какие факторы приводят к формированию и распространению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов?**

- широкая доступность антибиотиков (вследствие безрецептурного отпуска)
- «профилактическое» назначение антибиотиков при вирусных инфекциях
- чрезмерно длительные курсы антибиотикотерапии
- неверный выбор антибиотика, режима его дозирования или длительности лечения
- несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций

- применение антибиотиков в чрезмерно высоких дозах
- все вышеперечисленное

**3. Для антибиотиков пенициллинового ряда с целью сохранения надлежащей эффективности терапевтическая концентрация T>МПК должна поддерживаться в течение...**

- >20% интервала введения
- >40% интервала введения
- >50% интервала введения
- >80% интервала введения

**4. Какие принципы могут быть применены при создании антибактериальных препаратов пенициллинового ряда для преодоления антибиотикорезистентности возбудителя?**

- «защита» β-лактамного кольца с помощью ингибиторов бактериальных β-лактамаз (например клавулановой кислоты)
- повышение дозы антибиотика для достижения надлежащего уровня T>МПК даже при высокой МПК у резистентных штаммов
- использование технологий модифицированного высвобождения с целью поддержания надлежащего уровня T>МПК в интервалах между приемом препарата
- все вышеперечисленное

**5. Каковы обязательные условия проведения успешной антибактериальной терапии?**

- спектр активности применяемого препарата должен соответствовать вероятному возбудителю
- при бактериальных ассоциациях для достижения большей эффективности следует применять комбинации антибиотиков
- назначаемый антибиотик должен преодолевать имеющиеся у возбудителя механизмы приобретенной резистентности
- выбранный режим дозирования должен создавать в очаге инфекции такую концентрацию антибактериального препарата, который способствует быстрой гибели и эрадикации возбудителя

**6. Перечислите явные факторы риска развития антибиотикорезистентных инфекций:**

- проживание в регионах, где циркулируют специфические антибиотикорезистентные штаммы
- предшествующее применение антибиотиков (в течение ≤3 мес)
- предшествующее применение антибиотиков (в течение ≤6 мес);
- ранний детский (<2 лет) возраст
- детский (<12 лет) возраст
- пожилой (>65 лет) возраст
- посещение детских коллективов (детский сад, школа)

- пребывание в организованных коллективах (детский дом, дом престарелых)
- сопутствующая патология: иммунодефицитные состояния, хронические сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания

**7. В каких клинических ситуациях при наличии показаний к применению амоксициллина/клавулановой кислоты достаточно стандартной дозы (по 875/125 мг 2 раза в сутки)?**

- при заболеваниях легкой степени тяжести
- при заболеваниях средней степени тяжести

- при хронических и рецидивирующих инфекциях
- для лечения пациентов без отягощенного анамнеза
- при условии подтвержденной результатами бактериологического исследования чувствительности возбудителя к препарату
- при условии предположительной чувствительности (или условной резистентности) возбудителя к препарату

**8. В каких клинических ситуациях при наличии показаний к применению амоксициллина/клавулановой кислоты требуется высокая**

**доза (по 2000/125 мг 2 раза в сутки)?**

- при заболеваниях средней степени тяжести
- при тяжелом течении заболевания
- при хронических и рецидивирующих инфекциях
- в случае высокого риска резистентности возбудителя: тяжелые сопутствующие заболевания; антибиотикотерапия в течение последних 3 мес; предшествующие случаи неэффективности антибиотикотерапии
- при условии предположительной чувствительности (или условной резистентности) возбудителя к препарату

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН» с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_