Амоксицилін/клавуланат при негоспітальній пневмонії: минуле, сьогодення, майбутнє

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), це захворювання продовжує залишатися головною причиною смерті від інфекційних хвороб; воно також асоційоване зі суттєвими соціальними й економічними збитками, від яких страждає суспільство в усьому світі. В основі лікування НП лежить емпіричне призначення антибіотика, активного щодо більшості потенційних збудників НП. Утім, у зв'язку з резистентністю мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів навіть сучасні схеми лікування НП із часом можуть виявитися неефективними. Препарати, які ще зовсім нещодавно були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції. Однак існують антибіотики, які тривалий час демонструють високу ефективність. Метою цієї статті є огляд ролі амоксициліну/клавуланату в лікуванні пацієнтів із НП шляхом вивчення його ролі в минулому, теперішньому та майбутньому.

Минуле

До 1960 р. уся родина β-лактамів містила лише два антибіотики вузького спектра дії на грампозитивні бактерії – пеніциліни G і V. У лабораторії Beecham синтезували ампіцилін у 1961 р., амоксицилін – у 1970 р. Обидві молекули виявили широкий спектр дії проти збудників інфекцій дихальних шляхів; амоксицилін мав значно вищу абсорбцію при пероральному прийомі. Вже через декілька років клінічного застосування антибактеріальна активність цих препаратів почала знижуватися, що потребувало пошуку нових фармакологічних рішень. У 1981 р. амоксицилін поєднали із клавуланатом – першим у світі інгібітором β-лактамази, який був упроваджений у клінічну практику для подолання зростаючої антибіотикорезистентності штамів *S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli, Klebsiella spp., Bacteroides fragilis* [1].

Клавуланат має β-лактамну структуру, схожу на таку пеніцилінів, та інактивує β-лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, резистентним до пеніцилінів і цефалоспоринів [2].

З останнього десятиліття комбінований препарат амоксицилін + клавуланова кислота включено до емпіричного лікування НП. Ця комбінація виявилася потужним антибіотиком широкого спектра дії з охопленням збудників, що продукують β-лактамазу, і сприятливим профілем фармакокінетики/фармакодинаміки [3].

Спочатку були побоювання, що комбінація амоксицилін + клавуланова кислота із часом втрачатиме свою антибактеріальну активність. Утім, клінічна ефективність препарату продовжувала залишатися на високому рівні.

У 2003 р. Jacobs і співавт. започаткували Alexander Project (охоплює країни Африки, Східної та Західної Європи, Далекого і Близького Сходу, Латинської Америки, США) для продовження епіднагляду з метою перевірки чутливості ізолятів мікроорганізмів, пов'язаних з позалікарняними інфекціями дихальних шляхів. Дослідження продемонструвало, що чутливість штамів *S. pneumoniae* (n=8882), *H. influenzae* (n=8523) і *M. catarrhalis* (n=874) до амоксициліну + клавуланової кислоти становить 95,5; 98,1; 100% відповідно.

У 2016 р. в Україні отримано результати багатоцентрового мікробіологічного випробування SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) з вивчення антибіотикорезистентності респіраторних патогенів у різних регіонах держави. Дані SOAR продемонстрували, що всі пеніцилінрезистентні штами пневмокока були чутливими до амоксициліну/клавуланату, а також до цефтріаксону.

Висока чутливість (97-98% штамів) *S. pneumoniae* до амоксициліну, амоксициліну/клавуланату (до 100% штамів) і менша (84-86-89% штамів) до азитро- й кларитроміцину, а також до цефаклору та цефуроксиму відповідно відзначена в іншому дослідженні, проведеному одночасно в Україні, Словаччині (Torumkuney D. et al., 2018). За даними цього дослідження, чутливість *H. influenzae* виявилася максимальною (до 100% штамів) до амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, левофлоксацину, а також до моксифлоксацину, 91,7% – до ампіциліну, 87,5% – до цефаклору, але вона була значно нижчою до кларитроміцину й триметоприму/сульфаметоксазолу – 61,5 і 60,4% відповідно.

Сьогодення

Сьогодні в Україні та світі основні збудники НП зберігають достатньо високу чутливість до амоксициліну/клавуланату. Препарат відповідає основним вимогам, яким має відповідати антибіотик для проведення емпіричної антибактеріальної терапії:

✓ висока активність щодо основних імовірних збудників НП;

✓ оптимальний профіль безпеки (низька частота розвитку побічних ефектів);

✓ можливість створювати високі концентрації у тканинах / біологічних рідинах органів дихання;

✓ оптимальне співвідношення «вартість/ефективність»;

✓ зручність у застосуванні, що сприяє дотриманню хворим відповідного режиму лікування (комплаєнс) [5].

Згідно з вітчизняними рекомендаціями щодо антибіотикотерапії хворих на НП (у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2019), в амбулаторних умовах препаратами вибору для пацієнтів I клінічної групи є пероральний амоксицилін.

У зв'язку зі швидким і суттєвим зростанням стійкості *S. pneumoniae* до макролідів в Україні їх призначення як препарату першої лінії терапії є недоцільним. *In vitro* амоксицилін не перекриває всього спектра потенційних патогенів, але, за даними контрольованих клінічних досліджень, достовірних відмінностей в ефективності лікування ампіциліном, або макролідом, або ж фторхінолоном III-IV покоління не виявлено (категорія доказів A). Як альтернативний препарат призначають один із макролідних антибіотиків або доксициклін (категорія доказів D).

За неефективності амоксициліну через 48-72 год від початку лікування слід використовувати як препарат другого ряду макролід/доксициклін; якщо призначали альтернативний препарат, то призначають препарат другого ряду – фторхінолон III-IV покоління.

У хворих II групи збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів, тому як препарат вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін / клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам, категорія доказів D). Як альтернативні засоби можуть бути призначені цефалоспорини III покоління (цефдиторен) або фторхінолони III-IV покоління (категорія доказів D). У разі неефективності через 48-72 год від початку лікування препарату вибору (амоксицилін / клавуланова кислота) або альтернативного засобу (цефдиторен) слід використовувати фторхінолон III-IV покоління (категорія доказів D).

Госпіталізованим до терапевтичного відділення хворим III групи необхідно призначати комбіновану антибіотикотерапію з парентеральним введенням переважно захищеного амінопеніциліну (амоксицилін / клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорину III покоління (цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом (категорія доказів B і C). За відсутності порушень усмоктування в травному тракті макролід призначають перорально.

Для лікування хворих IV групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксицилін / клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або цефалоспорин III покоління 53 (цефотаксим, цефтріаксон), або карбапенем (ертапенем), або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) у поєднанні з макролідом (категорія доказів B). Як альтернативну терапію пропонують комбінацію фторхінолону III-IV покоління з β-лактамом (ертапенем, цефтаролін тощо).

Майбутнє

Стійкість до антибіотиків – багатогранна проблема, яку погіршують такі фактори, як самолікування, безрецептурне використання, неправильне зберігання або навіть застосування протермінованих антибіотиків [6]. Сьогодні спостерігається тенденція до зростання стійкості до антибіотиків першої лінії широкого спектра дії.

Згідно зі звітом Всесвітньої організації охорони здоров'я, відсутність чутливості *S. pneumoniae* до пеніциліну було виявлено в усіх регіонах світу. В глобальному масштабі резистентність до макролідів зросла з 2000 р., особливо в деяких регіонах Азії [7]. Розвиток резистентності *S. pneumoniae* до макролідів обумовлений метилюванням 23S-субодиниці рРНК, що є спільною мішенню для дії усіх антибіотиків цієї групи, а також їх активним виведенням з бактеріальної клітини.

Хоча чутливість основних респіраторних патогенів до амоксициліну/клавуланату наразі знаходиться на досить високому рівні, спрогнозувати, як розвиватиметься ситуація згодом досить складно. Зростання їхньої резистентності може бути наслідком наявності альтернативних класів β-лактамаз (B, C і D), які не є сприйнятливими до інгібіторної дії клавуланату, модифікації білка-мішені амоксициліну, що зумовлює зниження афінності, отже, зменшення ефективності останнього [8].

В Україні комбінація амоксициліну з клавулановою кислотою для пероральної терапії представлена препаратами **Амоксил-К 625** (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500/125 мг) та **Амоксил-К 1000** (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 875/125 мг) виробництва АТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум». Слід зазначити, що **Амоксил-К** має підтверджену біоеквівалентність оригінальному амоксициліну/клавуланату, що є незаперечним доказом його високої ефективності та безпеки [9].

Амоксил-К також випускається в ін'єкційній формі (порошок для розчину для ін'єкцій по 1,2 г), призначеній передусім для лікування НП в умовах стаціонару. Лінійка антибактеріальних препаратів компанії представлена незахищеними амоксицилінами (**Амоксил** 500 мг, **Амоксил ДТ, Амоксил** 250 мг), що показані для стартової терапії пацієнтів з НП I групи [5]. Таким чином, сьогодні в портфелі Корпорації «Артеріум» є повний асортимент якісних амоксицилінів для лікування хворих на НП усіх клінічних груп.

Вагомою перевагою лінійки антибіотиків Корпорації «Артеріум» є доступна ціна, що має велике значення в умовах складної фінансової ситуації, в якій опинилася більшість наших співгромадян у зв'язку із затяжною війною. Мабуть, не зайвим буде нагадати, що, купуючи вітчизняні препарати, ми підтримуємо економіку нашої держави, Збройні сили України та наближаємо довгоочікувану перемогу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***