

И.Н. Дыкан, С.В. Федькив, В.А. Рогожин // Медицинская визуализация. Приложение. – 2009. – Сборник I съезда лучевых диагностов и терапевтов Южного Федерального округа. – Ростов-на-Дону, 19–20 октября, 2009. – С. 35–36.

Роль лучевых методов в диагностике гипертрофии левого желудочка у больных с метаболическим синдромом

И.М. ДИКАН, А.А. КРАСЮК

В статье представлены результаты сравнения эффективности диагностики гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при помощи мультиспиральной компьютерной томографии и Эхо-кардиографии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, мультиспиральная компьютерная томография, Эхо-кардиография.

The role of radiological methods in the diagnoses of left ventricular hypertrophy in patients with metabolic syndrome

I.M.DYKAN, O.A.KRASYUK

The article contains the data comparers of different methods and their effectives in diagnostic the left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and accompanied metabolic syndrome, multispiral computer tomography and echocardiography.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, multispiral computer tomography and echocardiography.

УДК 616.2(085):615.23615.33

Амоксицилін/клавуланат в лікуванні інфекцій дихальних шляхів (огляд літератури)

В.В. ДЯЧЕНКО

Огляд літератури присвячений місцю захищеного амінопеніцилінового антибіотика – амоксициліна/клавуланата – в лікуванні респіраторних інфекцій: негоспітальної пневмонії, інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень, синуситу, тонзилофарингіту та середнього отиту. Розглянутий механізм дії, фармакокінетика та фармакодинаміка, антимікробний спектр препарата.

Ключові слова: антибактеріальне лікування, інфекції дихальних шляхів, амоксицилін/клавуланат.

Пеніциліни є першими антимікробними препаратами, розробленими на основі продуктів життєдіяльності мікроорганізмів. Вони відносяться до

обширного класу бета-лактамних антибіотиків (бета-лактамів), який включає також цефалоспорини, карбапенеми і монобактами. Загальним в структурі цих антибіотиків є чотиричленне бета-лактамне кільце. Бета-лактами складають основу сучасної хіміотерапії, оскільки займають провідне або важливе місце в лікуванні більшості інфекцій.

Пеніциліни (та всі інші бета-лактами) володіють бактерицидним ефектом. Мішень їх дії – пеніцилінозв'язуючі білки (ПЗБ) бактерій (транспептидази і карбоксипептидаза), які виконують роль ферментів на завершуючому етапі синтезу пептидоглікана, – біополімера, що є основним компонентом клітинної стінки бактерій. Блокування синтезу пептидоглікана приводить до загибелі бактерії.

Оскільки пептидоглікан і пеніцилінозв'язуючі білки відсутні у ссавців, специфічна токсичність відносно макроорганізму для бета-лактамів нехарактерна [1].

Перший доступний для клінічного вживання антибіотик бензилпеніцилін (пеніцилін G) був розроблений в кінці 1920-х років. Не дивлячись на швидке і широке впровадження в клінічну практику пеніциліну G, препарат був активний лише проти вузького спектру збудників: в основному, стрептококів, стафілококів і гонококів. Крім того, пеніцилін G не можна було вживати через його нестабільність в кислому середовищі. Спроби модифікування молекули пеніциліну шляхом використання у ферментативному процесі інших попередників були безуспішними.

В середині минулого століття дослідження по розробці напівсинтетичних пеніцилінів привели до створення в 1959 р. феноксиметилпеніциліна, а в 1960 р. – метициліна, першого бета-лактамного антибіотика, стійкого до стафілокової бета-лактамази. Результатом подальших розробок стало відкриття ампіциліну – напівсинтетичного пеніциліну для вживання всередину, активного відносно грамнегативних збудників, таких як *H. influenzae*, *E. coli* і *S. typhi*. У 1972 р. був синтезований амоксицилін – препарат з настільки ж широким антибактеріальним спектром, як і ампіцилін, що, проте, володіє значно кращою біодоступністю після вживання всередину. Амоксицилін в порівнянні з ампіциліном діяв швидше проти деяких мікроорганізмів і дозволяв досягти в два рази більшої концентрації в плазмі [2].

Спектр активності амінопеніцилінів розширений за рахунок дії на деяких представників сімейства *Enterobacteriaceae* – *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* і *P.mirabilis*, для яких характерний низький рівень продукції хромосомних бета-лактамаз. Амоксицилін за клініко-фармакологічними властивостями близький до ампіциліну, проте має ряд особливостей. Кардинальними відмінностями амоксициліна є висока біодоступність при вживанні (до 95%), створення вищих і стабільніших концентрацій в крові і

інших середовищах, а також велика активність відносно *S.pneumoniae* і *H.pylori*. Перевагою всіх амінопеніцилінов перед природними пеніцилінами є також активність відносно *Haemophilus spp.*

По спектру і рівню активності відносно грампозитивних бактерій і анаеробів амінопеніциліни подібні до природних пеніцилінів.

Амінопеніциліни схильні до гідролізу всіма бета-лактамазами.

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Швидкість, з якою формується і поширюється стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, приголомшує. Препарати, які ще кілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується. Згідно даних Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів загрожує підірвати основи медичної науки протягом останніх 50 років [3].

І якщо в 1940 р. був відомий лише один механізм розвитку стійкості, то зараз ми говоримо про те, що існує як мінімум п'ять груп механізмів резистентності мікроорганізмів до антибіотиків:

- 1) ферментативна інактивация антибактеріального агента;
- 2) модифікація мішені дії антибактеріального агента;
- 3) ефлюкс (механізм активного видалення антибіотика з бактерійної клітки);
- 4) порушення проникності оболонки бактерійної клітки;
- 5) захист мішені (синтез білків, що закривають мішень для антибактеріального агента).

Мабуть, найбільш поширеним механізмом придбаного захисту від антибіотиків є продукція ферментів, здатних руйнувати молекулярну структуру антибактеріального агента, позбавляючи його своїх властивостей. Серед ферментів, що інактивують антибіотики, відомі трансферази, естерази і представники гідролаз – бета-лактамази.

Саме продукція бета-лактамаз, що каталізують розщеплення бета-лактамного кільця пеніцилінів, цефалоспоринів і інших бета-лактамів (монобактамів, карбапенемів і так далі), є найчастішим механізмом в розвитку резистентності до бета-лактамних антибіотиків у грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (наприклад, *S.aureus*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae* і ін.). Цей механізм резистентності мікроорганізмів виявився найбільш поширеним і досить ефективним, що привело до еволюції бета-лактамів у бік не лише розширення спектру антибактеріальної активності і поліпшення фармакокінетичних характеристик, але і подолання резистентності збудників.

Тому як один з ефективних способів боротьби з резистентністю мікроорганізмів було запропоновано комбінувати бета-лактамні антибіотики з

яким-небудь інгібітором бета-лактамаз. Так в клінічній практиці з'явилася група захищених (або комбінованих) бета-лактамів. Включення інгібітору значно розширює спектр мікробіологічної активності антибіотика і у багатьох випадках дозволяє здолати придбану мікроорганізмом резистентність. Серед інгібіторів бета-лактамаз найбільше вживання отримали клавуланова кислота, сульбактам і тазобактам [4].

Інгібітори бета-лактамаз є з'єднаннями бета-лактамною структури, що мають низький афінитет до ПЗБ і створюють стабільні комплекси з бета-лактамазами. Завдяки здатності пригнічувати активність бета-лактамаз інгібітори захищають від гідролізу чутливі до них бета-лактаміні антибіотики.

Клавуланова кислота була вперше отримана в середині 1970-х років і є похідною *Streptomyces* spp. Клавуланат активний відносно великого числа хромосомних і плазмідних бета-лактамаз грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Хоча сам по собі клавуланат володіє мінімальною антибактеріальною активністю *in vitro*, є дані, що свідчать про його можливу активність відносно бактерій незалежно від продукції ними бета-лактамаз. Як і інші бета-лактамі, клавуланат зв'язується з ПЗБ грам-позитивних і грам-негативних бактерій. У пневмококів він селективно зв'язується з ПЗБ. Було зроблено припущення, що додаткове зв'язування з різними ПЗБ і подальшим аутолізом приводять до посилення активності бета-лактаміні антибіотиків за рахунок присутності клавуланату. Крім того, амоксицилін/клавуланат підсилює здатність поліморфноядерних нейтрофілів до внутріклітинного кілінгу. Всмокткування інгібітору бета-лактамаз клавуланату складає 75% і під впливом їжі може дещо збільшуватися. [5]

Антимікробний спектр інгібіторозахищених амінопеніцилінів (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) розширений за рахунок таких грам-негативних бактерій, як *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *S. diversus*, а також анаеробів групи *B. fragilis*, які синтезують хромосомні бета-лактамази класу А.

Крім того, інгібіторозахищені амінопеніциліни активні відносно мікрофлори з придбаною резистентністю, обумовленою продукцією бета-лактамаз: стафілококів, гонококів, *M. catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*.

NB! Відносно мікроорганізмів, стійкість яких до пеніцилінів не пов'язана з продукцією бета-лактамаз (наприклад, метицилін-резистентні стафілококи (MRSA), *S. pneumoniae* – зміна структури ПЗБ), інгібіторозахищені амінопеніциліни яких-небудь переваг не виявляють! [1]

Основні покази для вживання захищених і незахищених амінопеніцилінів збігаються. Призначення амінопеніцилінів більш обгрунтоване при легких і неускладнених інфекціях, а їх інгібіторозахищених похідних – при важких або рецидивуючих формах, а також за наявності даних про високу частоту поширення бета-лактамазопродукуючих мікроорганізмів.

**Частота продукції бета-лактамаз
позалікарняними штамми мікроорганізмів [6]**

Не характерна	<20%	20–50%	>50%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>

Спосіб введення (парентеральний або всередину) обирається залежно від тяжкості інфекції. Для вживання доцільно використовувати амоксицилін або амоксицилін/клавуланат. Амоксицилін/клавуланат є «ідеальним» антибіотиком для ступінчастої терапії, оскільки пероральна форма відрізняється високою біодоступністю [1].

Значення в антимікробній терапії

Найбільш важливі і обґрунтовані позиції амоксицилін/клавуланат займає в лікуванні позалікарняних респіраторних інфекцій. З середини 90-х років минулого століття амоксицилін/клавуланат входить у всі зарубіжні і вітчизняні практичні рекомендації по лікуванню інфекцій верхніх і нижніх дихальних доріг як засіб першого ряду.

Не дивлячись на той факт, що позалікарняні інфекції нижніх дихальних доріг здатні викликати більше сотні патогенів, основне зачення мають не так вже багато мікроорганізмів. Мікробіологічні характеристики позалікарняної пневмонії і інфекційного загострення хронічної обструктивної хвороби легенів багато в чому збігаються, при цьому основними є мікроорганізми, чутливі до бета-лактамних антибіотиків (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.aureus*, ентеробактерії), що зустрічаються більш ніж в половині всіх мікробіологічно підтверджених випадків.

Враховуючи велику вагу в етіологічній структурі інфекцій нижніх дихальних шляхів мікроорганізмів, чутливих до бета-лактамних антибіотиків, ця група впродовж багатьох років залишалася групою вибору для їх лікування.

Негоспітальна пневмонія

Амоксицилін/клавуланат є засобом вибору при лікуванні нетяжкої пневмонії у амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів. При неускладненому фоні в осіб молодого і середнього віку амоксицилін/клавуланат характеризується однаковою клінічною ефективністю з незахищеними пеніцилінами (амоксицилін, ампіцилін) і макролідами. В той же час у хворих літнього віку і пацієнтів з супутніми захворюваннями (цукровий діабет, серцева недостатність, цироз печінки, алкоголізм, вживання внутрішньовенних наркотиків, перенесений інсульт) амоксицилін/клавуланат по ефективності перевершує амоксицилін і макроліди. Це пояснюється тим, що у таких пацієнтів в етіологічній структурі пневмонії поряд з пневмококами істотну роль мають стафілококи і грамнегативні бактерії, відносно яких незахищені пеніциліни і макроліди малоактивні. Амоксициліну/клавуланату відведене значне місце в сучасних схемах антибіотикотерапії негоспітальної пневмонії у дорослих, причому призначення може бути і пероральним, і парентеральним, і ступінчастим – залежно від тяжкості перебігу пневмонії. Саме амоксицилін/клавуланат представляє клас захищених амінопеніцилінів у національних рекомендаціях по веденню пацієнтів з негоспітальною пневмонією. Він є препаратом вибору у випадках амбулаторної терапії пацієнтів, що мають чинники ризику, такі, як вік старше 60 років і наявність супутніх захворювань (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет, застійна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, захворювання печінки), оскільки саме у таких пацієнтів зростає вірогідність наявності резистентних для пеніциліну *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* і бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*.

В разі госпіталізації пацієнту з пневмонією нетяжкого перебігу проводиться, як правило, ступінчаста терапія амоксициліном/клавуланатом (перші дні – парентерально, потім – *per os*), при тяжкому перебігу проводиться внутрішньовенне введення препарату.

Порівняльні дослідження амоксициліна/клавуланата з іншими антибактеріальними агентами для лікування пневмонії показали його високу клінічну і мікробіологічну ефективність. По своїй ефективності при лікуванні пацієнтів з негоспітальною пневмонією амоксицилін/клавуланат не поступається респіраторним фторхінолонам і новим макролідам.

Амоксицилін/клавуланат розглядається також як засіб вибору при лікуванні ускладненої пневмонії (деструкція, абсцес), оскільки високоактивний відносно мікроорганізмів, що викликають деструкцію легеневої тканини (золотистий стафілокок, клебсієла, анаероби).

Інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легенів

Амоксицилін/клавуланат протягом багатьох років розглядається як оптимальний антибіотик при лікуванні загострень ХОЗЛ. На відміну від макролідних антибіотиків амоксицилін/клавуланат приводить до надійної ерадикації гемофільної палички, що приводить до тривалішої ремісії захворювання. Перевага амоксициліна/клавуланата в порівнянні з макролідами з клінічних і фармако-економічних позицій показано у ряді контрольованих клінічних досліджень. Адекватний курс лікування амоксициліном/клавуланатом при загостренні ХОЗЛ складає 5-7 днів. У 2007 р. Siemros et al. провели метааналіз порівняльних досліджень вживання амоксициліна/клавуланата, респіраторних фторхинолонів і макролідів при загостренні ХОЗЛ і зробили наступний висновок: «Макроліди, хінолони і амоксицилін/клавуланат можуть вважатися еквівалентними для лікування пацієнтів з гострим бактерійним загостренням хронічного обструктивного захворювання легенів» [4].

Важливою вимогою до препарату, що призначається хворим при загостренні ХОЗЛ, є мінімальний рівень резистентності до нього основних етіологічно значимих мікроорганізмів. Особливого значення мікробна резистентність набуває у хворих з чинниками ризику (літній вік, попередня терапія антибіотиками, наявність тяжкої супутньої патології). Найбільш реальна проблема резистентності *S. pneumoniae* до пеніцилінів і макролідів (перехресна резистентність), а також зростання частоти штамів *H. influenzae* і *M. catarrhalis*, що продукують бета-лактамазу [6]. Якщо руйнівна дія бета-лактамаз може бути подолана завдяки призначенню захищених пеніцилінів (амоксицилін/клавуланова кислота), то резистентні штами *S. pneumoniae* виявляються нечутливими до захищених пеніцилінів. Проте є дані, що амоксицилін/клавуланова кислота виявляються ефективними відносно *S. pneumoniae* з низькою чутливістю до пеніциліну. Така активність зумовлена оптимальними фармакокінетичними і фармакодинамічними параметрами препарату, що дозволяють створювати високу мінімальну подавляючу концентрацію для резистентних штамів *S. pneumoniae*. Особливо виразно даний ефект виражений при використанні амоксициліну/клавуланової кислоти в дозі 875/125 міліграм.

При оцінці тривалості безрецидивного періоду у хворих із загостренням ХОЗЛ, що пройшли курс лікування різними антибактеріальними препаратами (амоксицилін/клавуланова кислота, азитроміцин, кларитроміцин) було виявлено, що левофлоксацин і амоксицилін/клавуланова кислота покращують довготривалий прогноз при ХОЗЛ у порівнянні з макролідами і збільшують тривалість безрецидивного періоду захворювання. Клінічна ефективність амоксициліну/клавуланової кислоти обумовлена вищою ерадикаційною здатністю вказаних препаратів у порівнянні з макролідами [6].

Синусит

При гострому синуситі 5-денний курс амоксициліну/клавуланату призводить до надійної ерадикації основних збудників – пневмококу, гемофільної палички, мораксели. При легкому перебігу гострого синуситу достатнє використання амоксициліну, проте при більш вираженій симптоматиці доцільно застосовувати амоксицилін/клавуланат. При загостренні хронічного синуситу амоксицилін/клавуланат і респіраторні фторхинолони є потенційно найбільш надійними антибактеріальними засобами.

Гострий середній отит

В контрольованих дослідженнях показано, що амоксицилін/клавуланат призводить до надійнішої ерадикації гемофільної палички з порожнини середнього вуха у дітей і дає швидший і вираженіший клінічний ефект в порівнянні з азітроміцином. Амоксицилін/клавуланат зберігає клінічну ефективність навіть в разі виділення помірно-стійких пневмококів на відміну від макролідних антибіотиків, ефективність яких істотно знижується при інфекції, викликаній макролідорезистентними штамми. Методом фармакодинамічного моделювання було показано, що найбільш надійний ефект при гострому середньому отиті очікується при призначенні амоксициліну/клавуланату і цефтріаксону [7].

Гострий тонзиліт і тонзилофарингіт

Призначення амоксициліну, а в деяких випадках і амоксициліну/клавуланату є обґрунтованим при бактерійному тонзилофарингіті. В разі гострого неускладненого перебігу захворювання достатнім є призначення амоксициліну, оскільки основний збудник – *S. pyogenes* – продовжує залишатися чутливим до пеніциліну в 100% випадків. Амоксицилін/клавуланат показаний при паратонзиліті і рецидивах тонзиліту, оскільки стає вкрай вірогідним участь в інфекційному процесі стафілококів і анаеробної флори [8, 9].

Таким чином, амоксицилін/клавуланат за рахунок широкого спектру антимікробної активності, а також зважаючи на задовільний профілю безпеки продовжує залишатися дорогоцінним клінічним інструментом для лікування інфекцій дихальних шляхів.

Література

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова / <http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml>

2. Augmentin (amoxicillin/clavulanat) in the treatment of community-acquired respiratory tract infections: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // A.R. White, Clive Kaye, James Poupard et al. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – № 53. – Suppl. S1. – i3-i20.

3. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк М.І., О.С. Денисов // Український хімотерапевтичний журнал. — 2010. – № 1–2 (23). – С. 4–10.

4. Куценко М.А. Место амоксициллина/клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей / М.А. Куценко, А.Г. Чучалин // <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-13727/article-13747/>

5. Веселов А.В. Амоксициллин/клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций / А.В. Веселов // <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-10635/article-10639/>

6. Дворецкий Л.И. Инфекционные обострения ХОБЛ / Л.И. Дворецкий // <http://www.lvrach.ru/2007/03/4534931/>

7. Яковлев С.В. Амоксициллин/клавуланат – «золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций / С.В. Яковлев // <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1185661>

8. Самсыгина Г.А. Амоксициллин и амоксосолин/клавуланат при лечении заболеваний респираторного тракта в детском возрасте / Г.А. Самсыгина // http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Sped/2009_6/057-58.pdf

9. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis // Alan L. Bisno, Michael A. Gerber, Jack M. Gwaltney et al. // <http://www.idsociety.org/content.aspx?id=4430#sp>

Амоксициллин/клавуланат в лечении инфекций дыхательных путей (обзор литературы)

Обзор литературы посвящен месту защищенного аминопенициллинового антибиотика – амоксициллина/клавуланата – в лечении респираторных инфекций: негоспитальной пневмонии, инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких, синусита, тонзиллофарингита и среднего отита. Рассмотрены механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика, антимикробный спектр препарата.

Ключевые слова: антибактериальное лечение, инфекции дыхательных путей, амоксициллин/клавуланат.

Amoxicillin/clavulanat in respiratory infections treatment (literature review)

The Review of the literature is dedicated to place of protected aminopenicillin – amoxicillin/clavulanat – in the treatment of respiratory infections: community asquired pneumonia, infectious exacerbation of the chronic obstructive lung disease, sinusitis, tonsillopharyngitis and otitis media. The mechanism of the action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, antimicrobial spectrum of the medication are considered.

Key words. Antibacterial treatment, respiratory infections, amoxicillin/clavulanat.