

Аспекты эффективности антибиотиков

С.В.Яковлев¹, Е.В.Довгань^{2,3}

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России;

²Смоленская областная клиническая больница;

³Институт клинической фармакологии

В связи с ростом антибиотикорезистентности, ставшей в последние годы глобальной проблемой, и отсутствием новых антимикробных препаратов (АМП), которые были бы доступны для широкого применения в амбулаторной практике, особенно актуальным становится поиск путей оптимизации использования уже имеющихся АМП. Одним из подходов к оптимизации применения АМП в амбулаторной практике является использование лекарственных форм для приема *per os*, включая инновационные лекарственные формы.

Результаты исследований

Во врачебной среде в течение довольно продолжительного времени считалось, что даже при лечении нетяжелых инфекций парентеральные АМП превосходят по своей эффективности препараты для приема внутрь. Однако за последние десятилетия были накоплены данные, позволяющие опровергнуть это утверждение. Так, в рамках метаанализа, выполненного S.Rothrock и соавт. [1], было проанализировано 511 случаев пневмококковой бактериемии у детей. В 3,4% случаев (10/290) в группе детей, получавших антибиотики *per os*, и в 2,3% случаев (5/221) в группе детей, получавших парентеральные антибиотики, развились серьезные бактериальные инфекции (объединенное отношение шансов – ОШ – 1,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,5–4,3). У двух (0,7%) пациентов, получавших антибиотики *per os*, и двух (0,9%) пациентов из группы парентеральной терапии развился менингит (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,1–5,1). Авторы исследования пришли к выводу, что частота возникновения серьезных бактериальных инфекций и менингита не отличается в группах детей, получавших антибиотики *per os* или парентерально. То есть клиническая эффективность антибиотиков в этих формах была сопоставимой.

В ходе исследования A.Rimoin и соавт. [2] с участием 558 детей из Египта и Хорватии была выявлена сопоставимая эффективность терапии стрептококкового тонзиллита амоксициллином и парентеральным антибиотиком бензатин пенициллин G в популяции пациентов, завершивших все процедуры исследования и не имевших значительных отклонений от протокола.

С.Wang и соавт. [3] сравнили эффективность амоксицилина/клавуланата при приеме *per os* и цефтриаксона при лечении острого среднего отита у детей. У 25 из 32 (78,1%) детей в группе терапии амоксициллином/клавуланатом отмечалось выздоровление по сравнению с достижением такового у 31 из 41 (75,6%) ребенка в группе цефтриаксона.

По данным обзора, подготовленного в рамках Cochrane Collaboration [4] и основанного на анализе результатов шести исследований с включением 4331 ребенка с тяжелой пневмонией без гипоксемии, не было выявлено различий при сравнении групп детей, получавших антибиотики *per os* (амоксициллин или ко-тримоксазол), и групп детей, получавших пенициллин парентерально, по таким параметрам, как неэффективность терапии (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,56–1,24),

частота госпитализации (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,38–3,34) и частота рецидивов инфекции (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,34–4,82).

При анализе эффективности разных режимов антибиотикотерапии болезни Лайма с поражением нервной системы J.Halperin и соавт. [5] пришли к выводу, что к настоящему моменту существует достаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности пенициллина, цефтриаксона, цефотаксима и доксицилина при лечении болезни Лайма с поражением нервной системы у взрослых и детей. Несмотря на то, что в большинстве исследований при лечении боррелиоза с поражением нервной системы использовались парентеральные формы антибиотиков, ряд исследований, проведенных в Европе, свидетельствует о возможности применения пероральной формы доксицилина у взрослых с менингитом, краниальным невритом и радикулитом.

Эффективность антибиотиков для приема внутрь показана и при лечении ряда социально значимых заболеваний. Так, при проведении P.Plourde и соавт. открытого проспективного исследования [6] по сравнительной оценке эффективности цефиксима (400 мг внутрь 1 раз в день) и цефтриаксона (250 мг внутримышечно 1 раз в день) при неосложненной гонорее у 184 мужчин и женщин микробиологическая эффективность цефиксима составила 98% (118/121), а цефтриаксона – 100% (63/63). Терапия цефиксимом обеспечивала эрадикацию всех штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, имеющих плазмиды, обуславливающие устойчивость к тетрациклинам и пенициллину.

Аналогичные результаты о сопоставимой эффективности цефиксима и цефтриаксона при лечении неосложненной гонококковой инфекции у 155 пациентов (59 мужчин и 96 женщин) были получены в исследовании I.Portilla и соавт. [7]. Эрадикация возбудителя при применении цефиксима наблюдалась в 97% (105/108) случаев, при применении цефтриаксона – в 100% (47/47).

Таким образом, результаты приведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что эффективность АМП при приеме внутрь в определенных клинических ситуациях сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

Современные лекарственные формы антибиотиков

Необходимо отметить, что современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью (или всасываемостью из желудочно-кишечного тракта), которая в ряде случаев практически сопоставима с парентеральным введением препарата [8]. Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в форме диспергируемых таблеток.

Наиболее значимые достоинства АМП в форме диспергируемых таблеток – это отсутствие разрушения в желудке, наиболее полное, по сравнению с другими антибиотиками, всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, обеспечивающее более высокие концентрации в крови,

минимальное воздействие на микрофлору кишечника и хорошая переносимость лечения [9].

Высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб характеризуются высокой биодоступностью, а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых при внутривенном введении препарата [8].

Одним из представителей АМП в форме диспергируемых таблеток, обладающих наиболее высокой биодоступностью (93%), является препарат Флемоксин Солютаб [10].

Сравнительное исследование биодоступности Флемоксина Солютаб (таблетки и суспензия в дозировке 500 мг), амоксициллина в капсулах 500 мг и контрольной суспензии амоксициллина показало следующее:

- Флемоксин Солютаб имел более быструю и полную абсорбцию (более чем на 20% выше) по сравнению с капсулами амоксициллина;
- максимальная концентрация амоксициллина в плазме крови после приема Флемоксина Солютаб достигалась на 30 мин раньше и была более чем на 30% выше, чем после приема амоксициллина в капсулах.

Авторы исследования сделали вывод, что диспергируемые таблетки Солютаб, принятые целиком или в растворенном виде, характеризуются более полной и быстрой абсорбцией по сравнению с твердой лекарственной формой – капсулами. Учитывая существенно более высокие концентрации амоксициллина в крови при приеме диспергируемых таблеток по сравнению с капсулами, можно ожидать более высокую клиническую эффективность при использовании данной инновационной лекарственной формы [11, 12].

В исследовании с участием 48 здоровых добровольцев сравнивали фармакокинетические параметры амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемых таблеток (Солютаб) с препаратом в форме таблеток.

Это исследование не только подтвердило биоэквивалентность произведенного по технологии Солютаб антибиотика препарату сравнения, но и продемонстрировало важное преимущество первого: концентрация клавулановой кислоты в плазме крови была подвержена значительно меньшим индивидуальным колебаниям. Таким образом, улучшение фармакокинетических параметров амоксициллина/клавуланата, достигнутое с помощью передовых фармацевтических технологий, приводит к созданию более стабильного уровня клавулановой кислоты, что может обеспечивать более эффективную защиту амоксициллина от β-лактамаз. Применение амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемых таблеток (Солютаб) может обеспечить более надежный эффект при инфекциях, вызванных β-лактамазопродуцирующими микроорганизмами [13].

Высокая биодоступность препаратов в форме диспергируемых таблеток Солютаб характерна не только для антибиотиков класса аминопеницилинов, но и для антибиотиков других классов. Так, биодоступность Юнидокса Солютаб при приеме per os составляет 100% [10], что говорит о поступлении препарата в системный кровоток, сопоставимом с парентеральным введением.

Данное утверждение справедливо и для джозамицина – представителя группы макролидов. Джозамицин доступен в двух формах: таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток. После приема внутрь джозамицин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальные его концентрации в сыворотке обнаруживаются приблизительно через 1 ч [14].

Разные лекарственные формы демонстрируют биоэквивалентность между собой [15]. В ряде исследований, в том числе масштабных (с участием нескольких тысяч пациентов с инфекциями дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи

и мягких тканей, урогенитальными, стоматологическими инфекциями, а также при посттравматических и послеоперационных инфекциях и в педиатрии), была продемонстрирована клиническая эффективность джозамицина свыше 90%. При инфекциях дыхательных путей показатели успешности лечения составили от 96,3 до 97,8%, в случае инфекций ЛОР-органов – от 92,1 до 100% – высокие показатели, обусловленные как особенностями препарата, так и спектром его действия [16]. Эти цифры в среднем сходны с показателями эффективности парентеральных форм антибиотиков, назначаемых для лечения данных инфекций.

Таким образом, можно констатировать, что антибиотики в форме диспергируемых таблеток обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными формами и, как следствие, демонстрируют «инъекционную эффективность», т.е. эффективность, сопоставимую с таковой парентеральных форм препаратов. Данное утверждение справедливо и для некоторых препаратов в традиционных лекарственных формах, но инновационных по своей сути – например, джозамицина.

Это имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных микробами со сниженной чувствительностью к антибиотикам. Использование инновационных лекарственных форм антибиотиков с повышенной биодоступностью, таких как диспергируемые таблетки, может рассматриваться как важный компонент в глобальных мероприятиях по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в популяции.

Литература

1. Roibrack SG, Green SM, Harper MB et al. Parenteral vs Oral Antibiotics in the Prevention of Serious Bacterial Infections in Children with Streptococcus pneumoniae Occult Bacteremia: A Meta-Analysis. *Acad Emerg Med* 1998; (6): 599–606.
2. Rimoin AW, Hoff NA, Fischer Walker CL et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. (*Phila*) *Clin Pediatr* 2011; 50 (6): 535–42.
3. Wang CY, Lu CY, Hsieh YC et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37 (1): 57–62.
4. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children (review). *The Cochrane Library* 2013; 6: 1–195; <http://www.thecochranelibrary.com>
5. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the Am Acad Neurology. *Neurology* 2007; 69 (1): 91–102.
6. Plourde PJ, Tyndall M, Agoki E et al. Single-dose cefixime versus single-dose ceftriaxone in the treatment of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection. *J Infect Dis* 1992; 166 (4): 919–22.
7. Portilla I, Lutz B, Montalvo M, Mogabgab WJ. Oral cefixime versus intramuscular ceftriaxone in patients with uncomplicated gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (2): 94–8.
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. СВЯжковлева, СВ.Сидоренко, ВВ.Рафальского, ТВ.Стичак. М.: ПРБ100 ПРИНТ, 2014.
9. Карпов ОИ, Рязанцев С.В., Тихомирова ИА. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции*. 2006; 3: 57–60.
10. <http://www.grsrosminzdrav.ru>. 07.07.2014
11. Cortvriendt WR et al. Bioavailability study of new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (8): 977–9.
12. Моисеев С.В. Роль амоксициллина в лечении распространенных внебольничных инфекций. *Клин. фармакология и терапия*. 2006; 15 (1): 1–4.
13. Sourgens H et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int J Clin Pharm Ther* 2001; 39 (2): 75–82.
14. Bergan T, Tólas P, Oyvind B. Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin. *Pharmacology* 1972; 8: 336–43.
15. Van Hoogdalem EJ, Terpstra JJ, Krauwinkel WJ et al. Multiple dose bioequivalence study with josamycin propionate, a drug with highly variable kinetics, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34 (5): 202–7.
16. Georgopoulos A, Buxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? *Antibiotika monitor* 2004; 4. http://www.antibiotikamonitor.at/4_04/4_04_1.htm