

В.Н. Царев<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, директор  
Научно-исследовательского медико-  
стоматологического института  
(НИМСИ), зав. кафедрой микробиологии,  
вирусологии, иммунологии

Е.В. Ипполитов<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, зав. отделом  
фундаментальных исследований НИМСИ

А.А. Лабазанов<sup>2</sup>,

к.м.н., доцент, зав. стоматологическим  
отделением

Е.Н. Николаева<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, главный научный  
сотрудник НИМСИ

Т.В. Царева<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент кафедры микробиологии,  
вирусологии, иммунологии

<sup>1</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Клиническая больница № 1 (Волынская)  
Управления делами Президента РФ

## Перспективы применения диспергируемых таблеток амоксициллина/клавуланата при одонтогенных инфекциях

**Резюме.** В обзоре на основании анализа таксономии возбудителей одонтогенной инфекции, частоты выявления разными исследователями и современных данных о механизмах устойчивости к антибиотикам, авторы обосновывают перспективы применения в стоматологии лекарственных форм антибиотиков в виде диспергируемых таблеток. Описана эффективность применения препаратов в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы, а также и в микробных биопленках, что определяет показания для широкого применения диспергируемых таблеток антибиотиков в амбулаторной хирургической стоматологии, пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии.

**Ключевые слова:** одонтогенная инфекция, диспергируемые таблетки, β-лактамазы, микробные биопленки, амбулаторная хирургическая стоматология, пародонтология, челюстно-лицевая хирургия

**Summary.** In the review the authors substantiate the prospects of application in dentistry dosage forms of antibiotic in the form of dispersible tablets on the basis of the analysis of the odontogenic infections causative agents' taxonomy, on the basis of the detection rate of different researchers and contemporary data on mechanisms of antibiotic resistance. The efficacy of the drugs against β-lactamase producing strains and in microbial biofilms is described, what defines the indications for wide use of antibiotics dispersible tablets in ambulatory surgical dentistry, periodontology and maxillofacial surgery.

**Key words:** odontogenic infection, dispersible tablets, β-lactamases, microbial biofilms, outpatient oral surgery, periodontics, oral and maxillofacial surgery

В связи с ростом антибиотикорезистентности, ставшей в последние годы глобальной проблемой, и отсутствием новых антимикробных препаратов, которые были бы доступны для широкого применения в амбулаторной практике, особенно актуальным становится поиск путей оптимизации использования уже имеющихся препаратов. Одним из подходов к оптимизации их применения в амбулаторной практике является использование лекарственных форм для приема per os, включая инновационные лекарственные формы [7, 20, 25, 27].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется много антибиотиков в таких традиционных лекарственных формах, как таблетки и капсулы, которые приемлемы для перорального приема у большинства взрослых пациентов. Создание пероральных лекарственных форм, не требующих инъекций, но сопоставимых с таковыми по биодоступности и клинической эффективности, существенно облегчает их применение, особенно в амбулаторной практике. Вместе с тем нельзя не отметить некоторые ограничения,

связанные, прежде всего, со стоматологической практикой. Как показал опрос 5000 больных в Нидерландах, до 30% взрослых испытывают трудности при проглатывании таблеток и капсул, причем лишь треть из них говорит об этом врачу, тогда как 2/3 либо принимают лекарство в таблетках нерегулярно, либо вообще прекращают прием, что, разумеется, недопустимо.

В случае патологии челюстно-лицевой области, особенно в послеоперационном периоде, прием подобных препаратов из-за болевых ощущений пациента становится еще более проблематичным.

В описанных ситуациях на помощь врачу-стоматологу приходят современные пероральные лекарственные формы, такие как диспергируемые таблетки. В России они представлены, в том числе, под известным товарным знаком «Солютаб®». «Солютаб®» буквально означает «таблетка, которую можно растворить в воде» и является ключевым термином в названии группы лекарственных препаратов, выпускаемых под этим товарным знаком.

### ПРЕИМУЩЕСТВА АНТИБИОТИКОВ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ ПОД ТОВАРНЫМ ЗНАКОМ «СОЛЮТАБ®»

Среди пероральных лекарственных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб®, Флемоклав Соллютаб® и Юнидокс Соллютаб® («Астеллас Фарма»). Принципиальным отличием лекарственной формы диспергируемые таблетки Соллютаб® от таблеток, покрытых пленочной оболочкой, является их производство по технологии гранулирования. В диспергируемых таблетках активное вещество заключено в гранулы (микросферы). При попадании в жидкую среду, например воду или желудочный секрет, таблетка начинает быстро распадаться на гранулы, что занимает 10–30 секунд, причем высвобождаются они быстро и равномерно с образованием суспензии. Таким образом, действующее вещество таблеток в диспергированном виде попадает в зону всасывания — двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тощей кишки, pH среды которых способствует быстрому растворению и всасыванию, в частности, амоксициллина [25, 27].

Это обеспечивает устойчивую биодоступность активных компонентов препарата независимо от способа приема, поэтому диспергируемые таблетки Соллютаб® обеспечивают как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препарата вследствие минимального влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника. С клинической точки зрения это означает, что диспергируемая лекарственная форма обеспечивает стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие и снижает вероятность побочных реакций, в частности развитие диареи и диспепсических расстройств [19]. Из состава наполнителей таблеток Соллютаб® исключены сахар, глютен, распространенные аллергены, что снимает ограничения у пациентов с соответствующей патологией.

В исследовании с участием 48 здоровых добровольцев сравнивали фармакокинетические параметры амоксициллина/клавуланата в лекарственной форме диспергируемые таблетки Флемоклав Соллютаб® с амоксициллина/клавуланатом в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, была не только подтверждена биоэквивалентность антибиотика, произведенного по технологии «Соллютаб®», с препаратом сравнения, но и продемонстрировано преимущество первого: концентрация клавулановой кислоты в плазме крови была достоверно выше и стабильнее, а также сопровождалась значительно меньшими индивидуальными колебаниями. Это объясняется более высокой равномерностью дозирования действующих веществ в таблетках, изготовленных по технологии прессования с применением сухого или влажного гранулирования, чем традиционных таблеток, покрытых пленочной оболочкой, которые производятся по технологии прямого прессования [38].

Таким образом, можно констатировать, что антибиотики в лекарственной форме диспергируемые таблетки

обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными формами, и как следствие демонстрируют «инъекционную эффективность», т.е. эффективность, сопоставимую с таковой у парентеральных форм препаратов.

В исследованиях О.И. Карпова и соавт. (2006) на рандомизированных группах детей с острыми синуситами (60 человек) по ряду клинических параметров было показано, что редукция клинико-рентгенологической симптоматики при остром синусите у детей при использовании препарата Флемоклав Соллютаб® наблюдается статистически достоверно быстрее, чем при приеме оригинального амоксициллина/клавуланата в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, а частота побочных эффектов (преимущественно диарея) — в 2,6 раза реже (43,3% при применении традиционных таблеток и только 16,7% — Флемоклав Соллютаб®). Дозировка для детей составляла 312,5 мг (в диспергируемой таблетке 250 мг амоксициллина и 62,5 мг клавуланата), а в контрольной группе — 375 мг (в таблетке 250 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата). Прием препаратов проводили 3 раза в сутки, а продолжительность лечения составляла 10 дней [8].

Аналогичные данные получены авторами при лечении синуситов у взрослых. Дозировка для взрослых составляла 625 мг в диспергируемой таблетке (500 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата), в контрольной группе с оригинальным амоксициллином/клавуланатом в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Прием препаратов проводили 3 раза в сутки, а продолжительность лечения составляла 10 дней. Более выраженная эффективность препарата Флемоклав Соллютаб® подтверждена клиническими и бактериологическими данными. Переносимость препарата также была выше по сравнению с препаратом сравнения. Полученный результат можно объяснить тем, что при использовании диспергируемой лекарственной формы амоксициллина с клавулановой кислотой их всасываемость в кишечнике значительно увеличивается [7].

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 микробных ферментов β-лактамаз. Применение амоксициллина/клавуланата в лекарственной форме диспергируемые таблетки Соллютаб® позволяет обеспечить более надежный клинический эффект при инфекциях, вызванных устойчивыми штаммами.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К β-ЛАКТАМАМ; ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Основными возбудителями бактериальных инфекций челюстно-лицевой области являются анаэробные

бактерии родов *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Tannerella*, *Treponema* и  $\alpha$ -зеленящие стрептококки *Streptococcus sanguinis*, *S. intermedius*, к которым на коже и мягких тканях лица могут присоединяться грамположительные анаэробные палочки *Propionibacterium*, а также кокки — *Staphylococcus aureus* и  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А [13, 21, 23].

Большинство внебольничных штаммов *S. aureus* в Российской Федерации устойчивы к незащищенным пенициллинам (кроме оксациллина, вводимого внутримышечно), но чувствительны к препаратам амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб® и др.) [15], которые являются препаратами выбора при абсцессах, флегмонах и остеомиелитах челюстно-лицевой области, а также фурункуле лица и импетиго (с учетом вероятной смешанной стрепто- и стафилококковой инфекции) [23].

Данные о структуре микробной флоры при одонтогенном воспалении весьма разнородны, так как они отличаются в разных регионах, в городской и сельской местности, зависят от приверженности населения антибактериальной терапии, возможности бесконтрольного использования антибиотиков, что весьма характерно для Российской Федерации.

В табл. 1 представлены результаты метаанализа данных отечественных и зарубежных авторов по этиологии одонтогенной инфекции за последние 5 лет [22, 23, 26, 32, 39]. Авторы в обязательном порядке использовали технику анаэробного культивирования, что позволило дать достаточно полную характеристику микробного пейзажа гнойной раны. Как следует из представленных данных, большинство исследователей отмечают доминирование ассоциаций возбудителей с участием облигатно-анаэробных бактерий (до 69%), на долю анаэробов в монокультурах приходится от 15 до 43% посевов, в то время как доля аэробов составляет преимущественно от 10 до 25%.

Приоритетными патогенами, по мнению исследователей, следует считать пептострептококки, частота выделения которых обычно составляла 20–40%, бактероиды и превотеллы — до 30%,  $\alpha$ -гемолитические стрептококки — до 45% и стафилококки — до 30%. Все они являются чувствительными к действию  $\beta$ -лактамов антибиотиков, а при выявлении резистентных штаммов, ассоциированных с наличием ферментов  $\beta$ -лактамаз, как правило, ингибируются клавулановой кислотой. Это касается и других, более редко встречающихся возбудителей, представленных в табл. 1.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика частоты выделения возбудителей одонтогенной инфекции и резистентности к амоксицилину/клавуланату в исследованиях разных авторов (в %)**

Группа, род возбудителя	Fating, 2014 [32]	Singh, 2014 [39]	Bahl, 2014 [26]	Шулаков, 2012 [23]	Царев, 2016 [22]
Распространенность, %					
<b>Микст</b>	69,23	18,0	60,0	60,0	62,90
<b>Анаэробы (моно-)</b>	30,77	43,0	15,0	25,0	26,20
<i>Actinomyces</i> , <i>Coryne-</i> <i>и Propionibacterium</i>	0,00	0,0	5,0	3,4	3,84
<i>Peptostreptococcus</i>	41,37	36,7	20,0	21,1	7,68
<i>Porphyromonas spp.</i>	1,72	3,3	5,0	3,5	0,21
<i>Prevotella spp.</i>	1,72	10,0	30,0	16,1	0,85
<i>Bacteroides spp.</i>	8,63	23,3	30,0	1,8	2,35
<i>Fusobacterium spp.</i>	5,17	3,3	0,0	8,8	2,77
<i>Eubacterium spp.</i>	3,45	0,0	0,0	0,6	2,35
<i>Veillonella</i>	1,72	0,0	0,0	0,6	0,00
<b>Аэробы (моно-)</b>	0,00	39,0	25,0	15,0	10,90
<i><math>\alpha</math>-Streptococcus spp.</i>	24,14	36,7	45,0	11,3	28,80
<i><math>\beta</math>-Streptococcus spp.</i>	3,45	13,3	0,0	2,8	9,00
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,17	16,7	30,0	14,4	27,70
<i>Acinetobacter spp.</i>	1,72	0,0	0,0	1,3	1,07
<i>Klebsiella spp.</i>	1,72	0,0	0,0	0,9	2,56
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,00	0,0	5,0	1,3	3,41
Устойчивость, %					
<b>Амоксициллин</b>	20,00	19,0	20,0	20,0	20,0
<b>Амоксициллин/клавуланат</b>	5,00	0,0	10,0	0,0	0,0



Примечательно, что при довольно разнородных данных по частоте выявления возбудителей разными авторами, они оказались практически едины по данным о частоте выявления резистентности. Так, частота выявления устойчивых штаммов к амоксициллину составила от 19 до 20%, а к амоксициллину с клавулановой кислотой — от 5 до 10% в 2 исследованиях, в то время как в 3 (включая данные по Российской Федерации) резистентных штаммов к амоксициллину/клавуланату не было выявлено.

Вместе с тем риск возникновения и распространения резистентных штаммов все-таки существует. Главным резервуаром, на наш взгляд, следует считать пародонтальную инфекцию, которая широко распространена в Российской Федерации. В исследовании Е.В. Ипполитова (2016) впервые в Российской Федерации у представителей анаэробной пародонтопатогенной флоры были выявлены гены резистентности к β-лактамам (*γ Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*, *Tannerella forsythia*) [6]. Это указывает на необходимость внимательного отношения к данной проблеме и организации контроля распространения антибиотикорезистентности в Российской Федерации.

Показания для применения β-лактамов в практике современной стоматологии достаточно широки. Они могут проводиться как в предоперационном периоде, так и после хирургических вмешательств, в порядке консервативного лечения и включают следующие основные ситуации [13]:

1. **Периоперационную профилактику — однократное введение антибиотика за 40—60 минут до хирургического вмешательства при проведении внутрикостной дентальной имплантации, пародонтологических лоскутных и других операций, других амбулаторных операциях (удаление ретинированных и дистопированных зубов, цистэктомии, синус-лифтинга).**
2. **Послеоперационное лечение гнойной инфекции в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (абсцессы, флегмоны, периоститы, остеомиелиты).**
3. **Послеоперационное лечение при костно-пластических операциях.**

Таким образом, можно утверждать, что применение диспергируемых таблеток Флемоксин Соллютаб® и Флемоклав Соллютаб® распространяется на всю амбулаторную стоматологическую практику, пародонтологию и челюстно-лицевую хирургию [3, 9, 13, 21, 22].

#### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ β-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА МИКРОБНУЮ КЛЕТКУ, ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ И ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ**

По данным ретроспективного анализа, проведенного под руководством Т.Г. Робустовой, частота гнойной одонтогенной инфекции в Российской Федерации в последние годы не только не уменьшается, но и подвергается патоморфозу, одной из причин которого, по-видимому, является растущая устойчивость микробов

к антибиотикам [13, 21, 22]. Вместе с тем в меморандуме «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности», принятым Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г. [41], прогрессирующее развитие устойчивости к антибиотикам на всех континентах рассматривается как угроза национальной безопасности государств [33, 34].

Мишенью действия β-лактамовых антибиотиков является клеточная стенка бактерий, особенно грамположительных. Образование мощного пептидогликанового каркаса у этой группы прокариот осуществляется при участии многочисленных белков и ферментов, которые получили название пенициллинсвязывающих белков (ПСБ). ПСБ имеются в составе клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Все антибиотики, блокирующие синтез клеточной стенки, ведут к разрушению цитоплазматической мембраны из-за несоответствия сопротивления последней осмотическому давлению. Поэтому бактерицидное действие β-лактамовых антибиотиков наиболее эффективно реализуется в период деления бактериальных клеток и ингибируется в фазе покоя, например при неудачном сочетании в процессе химиотерапии с антибиотиками, угнетающими метаболические процессы (например, тетрациклины, амфениколы).

Именно β-лактамовое кольцо, связываясь с транспептидазами, препятствует завершению синтеза пептидогликанового каркаса бактерий и в конечном итоге ведет к их гибели. Соответственно, ингибирование ПСБ является основой бактерицидного действия β-лактамовых антибиотиков. Основным эффектом обусловлен образованием необратимого комплекса ацил-фермент, сопровождающегося разрывом связи C—N в четырехчленном цикле, входящем в структурное ядро всех β-лактамовых антибиотиков [20].

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β-лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β-лактамового кольца ферментами β-лактамазами (БЛ). Для достижения антибактериального эффекта β-лактама должен воздействовать на пенициллинсвязывающий белок в месте его локализации. Это может осуществиться только в случае, если лекарство эффективно проникнет через поры внешней клеточной мембраны грамотрицательных возбудителей, избегает воздействия со стороны БЛ и систем эффлюксных помп, которые активно выводят антибиотики из периплазматического пространства.

К настоящему времени описано более тысячи различных БЛ. Основные их функциональные характеристики:

- **субстратный профиль — способность к преимущественному гидролизу тех или иных β-лактамов (пенициллиназы, цефалоспорины, карбапенемазы);**
- **локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое**

распространение резистентности, при хромосомной — наблюдается распространение резистентного клона;

- чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам  $\beta$ -лактамаз — клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму (см. рисунок), — молекулы которых похожи на  $\beta$ -лактамные антибиотики, но вступают в прочную связь с  $\beta$ -лактамазами и, таким образом, инактивируют их [14, 20].

Последнее определяет возможность создания новых комбинированных препаратов, каким собственно и является Флемоклав Солютаб® в лекарственной форме диспергируемые таблетки.

Другим неферментативным механизмом резистентности к  $\beta$ -лактамам, обнаруженным у метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA), является наличие гена *mecA* — генетической детерминанты, кодирующей низкоаффинный к  $\beta$ -лактамам измененный ПСБ-2а, обеспечивающий устойчивость почти ко всем  $\beta$ -лактамам.

Дополнительными механизмами являются модификация мишени  $\beta$ -лактамов — пенициллинсвязывающих белков, пориновые мутации и наличие эффлюксных насосов [34, 40].

Таким образом, основным механизмом устойчивости бактерий к  $\beta$ -лактамам антибиотикам является продукция  $\beta$ -лактамаз, разрушающих молекулы лекарства. Гены, кодирующие  $\beta$ -лактамазы, зачастую локализованы на мобильных генетических элементах (плазмидах, транспозонах, интегронах), что обеспечивает им быстрое распространение между бактериями.

Количество открываемых исследователями  $\beta$ -лактамаз постоянно нарастает и составляет до нескольких десятков в год. В настоящее время известно несколько сотен этих ферментов, которые сгруппированы в несколько классов. По мнению С.В. Сидоренко (2004), характерными тенденциями этого процесса являются:

1. Появление все новых и новых мутантных форм этих ферментов, устойчивых к действию новых препаратов (включая цефалоспорины IV поколения и карбапенемы). Как уже отмечалось выше, от 30 до 50% новых ферментов были найдены в течение пяти последних лет.

2. Комбинация в одном штамме сразу нескольких типов резистентности. При анализе свыше 800 штаммов из госпиталей и клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Томска и Назрани на резистентность к  $\beta$ -лактамам более чем в 50% изолятов было обнаружено по две различных  $\beta$ -лактамазы (SHV + CTX-M или TEM + CTX-M), а у 12% штаммов одновременно присутствовали TEM, SHV и CTX-M.

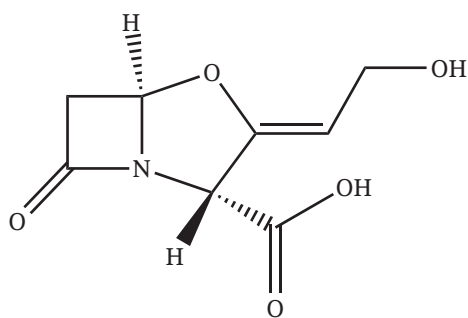
3. Высокая скорость распространения новых мутантов во всем мире. В качестве примера можно привести  $\beta$ -лактамазу CTX-M, которую еще недавно практически не находили в Российской Федерации. По данным наших исследований, ферменты этой группы были обнаружены в 40% штаммов, полученных из клиник Москвы и Санкт-Петербурга — наиболее часто посещаемых городов России [14].

Среди пародонтопатогенных видов — возбудителей генерализованного пародонтита и гингивита — ген CTX-M-2 выявлен у *T. forsythia* (1 штамм), *P. gingivalis* (1 штамм), *P. intermedia* (1 штамм), *P. micra* (1 штамм), *S. intermedius* (2 штамма), т.е. в 6 из 36 исследованных нами биопленкопродуцирующих штаммов, что составило 16,7% [6, 22]. Появление мутантных  $\beta$ -лактамаз с несколькими фенотипами устойчивости требует разработки современных методов экспресс-диагностики новых типов резистентности [1].

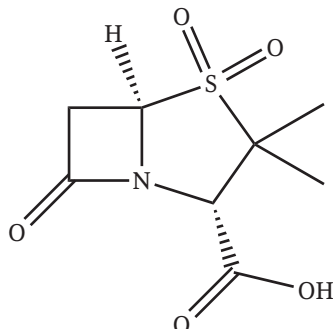
#### УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ К $\beta$ -ЛАКТАМАМ В МИКРОБНЫХ БИОПЛЕНКАХ

Бета-лактамные антибиотики считаются первой линией терапии для многих инфекций, в том числе одонтогенной и пародонтогенной [24]. В настоящее время установлено, что оба варианта включают в себя формирование микробных биопленок. Однако в литературе недостаточно работ, авторы которых непосредственно исследовали бы эффективность  $\beta$ -лактамов в отношении микробной биопленки или биопленкоопосредованных инфекций в стоматологии.

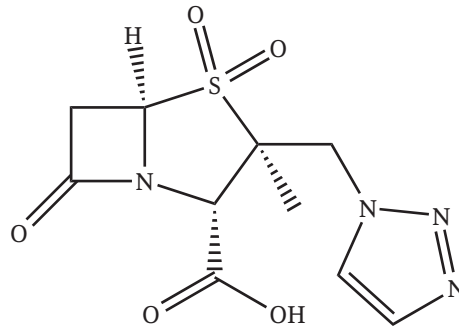
Резистентность биопленок к антибиотикам развивается в силу нескольких механизмов (табл. 2). Одним



Клавулановая кислота



Сульбактам



Тазобактам

из механизмов является природная, изначально присущая данным микроорганизмам резистентность. Эта резистентность биопленки может усиливаться в силу факторов окружающей среды. Важным механизмом является пониженная диффузия антибиотиков через биопленку или дезактивация их внутри внеклеточной матрицы биопленки. Наряду с этим оказывают свое влияние также пониженный рост микроорганизмов из-за ограниченного поступления питательных веществ и активация ответа на стресс [29]. Полученные некоторыми исследователями результаты свидетельствуют, что важным препятствием для многих антибиотиков является альгинатный матрикс биопленки [30, 31]. Установлено также, что во взаимодействии бактерий с антибиотиками важную роль может играть внеклеточная ДНК и липиды матрикса [16].

Природная резистентность микроорганизмов — это фактор, выходящий на первый план, когда мы рассматриваем роль биопленкоформирующих штаммов таких видов бактерий, как полирезистентные *Pseudomonas*, метициллин-резистентные *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces* [29].

Если говорить об инфекциях челюстно-лицевой области, микробные биопленки, несомненно, играют значительную роль при хроническом пародонтите, в том числе при развитии обострения инфекции пародонта [5, 9]. Установленный в настоящее время факт образования биопленок *in vitro* и *in vivo* в сочетании с генетическими механизмами устойчивости у представителей основных пародонтопатогенных видов *P. gingivalis*, *P. micra*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* проливает свет на торпидность хронического пародонтита к существующим методам терапии, включая антибактериальную [6].

Амоксициллин является основным препаратом выбора в лечении обострений пародонтита во всех международных рекомендациях, и, соответственно, терапия должна быть эффективной по всем клиническим параметрам, но доказательств эффективности его применения в плане разрушения или дезорганизации биопленок в полном понимании этого процесса нет [17, 18, 28, 29, 37]. Иными словами, механизм воздействия  $\beta$ -лактамов на микробные биопленки во многом остается не раскрытым. Вместе с тем еще С.А. Gordon в 1988 г. было обнаружено, что степень диффузии  $\beta$ -лактамов (цефтазидим, цефсулодин, пиперациллин) и аминогликозидов

(гентамицин, тобрамицин) через альгинатные гели все-таки различалась и была выше у  $\beta$ -лактамов, что можно считать большим преимуществом данной группы антибиотиков [30].

В литературе приводятся противоречивые данные о системном использовании антибиотиков в пародонтологической практике. Хороший эффект, как известно, дает их комбинация с механическим удалением зубного налета (биопленки) или такими физико-химическими факторами, как ультразвуковая обработка или фотодинамическое воздействие [12]. Показано, что антибиотики, проникающие в биопленки, снижают биомассу сообщества преимущественно путем уменьшения количества внеклеточного матрикса, в меньшей степени — за счет числа жизнеспособных бактерий, дающих рост на плотной среде [2, 36].

При инфекциях, которые связаны с имплантируемыми стоматологическими объектами (периимплантит, мукозит), роль биопленок в инфекционном процессе также достаточно полно документирована [26, 28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, группа современных  $\beta$ -лактамовых антибиотиков отличается высокой активностью, хорошей фармакокинетикой, минимальным числом побочных эффектов и случаев непереносимости [11, 24, 25]. И если создание комбинированного препарата амоксициллин + клавулановая кислота позволило ученым продвинуться вперед в борьбе с устойчивостью бактерий, обусловленной  $\beta$ -лактамазами, то создание лекарственной формы диспергируемых таблеток Флемоклав Солютаб®, имеющей ценные фармакокинетические преимущества, можно рассматривать как следующий шаг, возможно, в отношении борьбы с устойчивостью, которая определяется микробными биопленками [2, 6].

Результаты исследований, представленных в данном обзоре, позволяют прогнозировать, что спектр антибактериальных препаратов в лекарственной форме диспергируемые таблетки Солютаб® в значительной мере перекрывает потребности в антибиотиках для лечения основной массы распространенных бактериальных инфекций как у взрослых, так и у детей, включая амбулаторную стоматологическую практику, пародонтологию и челюстно-лицевую хирургию.

Таблица 2. Резистентность к антибиотикам у некоторых распространенных патогенов, образующих биопленку

Вид микроба	Класс антибиотиков	Примеры
<i>Staphylococcus (aureus, epidermidis)</i> <i>Streptococcus mutans</i>	$\beta$ -Лактам (MRS) Хинолоны Гликопептиды	Ампициллин, амоксициллин Ципрофлоксацин Ванкомицин
<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Имидазолы Макролиды $\beta$ -Лактамы	Метронидазол Эритромицин Имипенем, цефтазидим
<i>Candida spp.</i>	Азолы	Флуконазол
<i>Aspergillus</i>	Азолы	Флуконазол, итраконазол



## ЛИТЕРАТУРА:

1. Анисимова В.А., Ковалев Ю.Н., Абаев И.В., Светоч Э.А. Алгоритм идентификации генов, кодирующих бета-лактамазы СТХ-V-типа, методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов ПЦР-продукта. — *Молекулярная генетика, микробиол., вирусол.* — 2011; 4: 7—14.
2. Артеменко К.Л. Антимикробная терапия больных абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой локализации с использованием препаратов, проникающих в биопленки: автореф. дис. ... к.м.н. — СПб., 2007.
3. Ахмедов Г.Д. Роль микроэкологии, иммунной и антиоксидантной систем в развитии инфекционно-воспалительных осложнений амбулаторных хирургических вмешательств и их лечение: автореф. дис. ... д.м.н. — М., 2012.
4. Зверьков Ю.Б., Палишенцев А.А., Липатова И.С. и др. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина. — *Клин. микробиол. противои. химиотер.* — 2009; 11 (3): 211—7.
5. Ипполитов Е.В., Диденко Л.В., Царев В.Н. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии. — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2015; 60 (12): 59—64.
6. Ипполитов Е.В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... д.м.н. — М., 2016.
7. Карпов О.И. Флемоклав-Солютаб® — новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. — *Клиническая фармакология и терапия.* — 2006; 4: 1—4.
8. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. — *Детские инфекции.* — 2006; 3: 52—6.
9. Макеева И.М., Даурова Ф.Ю., Бякова С.Ф., Ипполитов Е.В., Гостев М.С., Поликушина А.О., Шубин Е.А. Чувствительность микробных ассоциаций пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактериальным препаратам. — *Стоматология.* — 2016; 95 (3): 26—30.
10. Мальцева Г.С. Роль цефалоспоринов III поколения в терапии инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и уха. — *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания.* — 2015; 1: 26—30.
11. Мусеев С.В. Роль амоксициллина в лечении распространенных внебольничных инфекций. — *Клин. фармакология и терапия.* — 2006; 15 (1): 1—4.
12. Подпорин М.С., Ипполитов Е.В., Царев В.Н. Сравнительный анализ эффективности эндодонтической дезинфекции зуба с применением сканирующей электронной микроскопии микробной биопленки корневых каналов. — *Медицинский алфавит. Стоматология.* — 2016; 29 (т. 4): 18—24.
13. Робустова Т.Г. Одонтогенные воспалительные заболевания. — М.: Медицина, 2006. — 662 с.
14. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. — *Успехи биологической химии.* — 2004; 44: 263—306.
15. Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме «Солютаб®». — *Фарматека.* — 2010; 14: 46—50.
16. Тец Г.В. Роль внеклеточной ДНК и липидов матрикса во взаимодействии бактерий биопленок с антибиотиками: автореф. дис. ... к.м.н. — СПб., 2007.
17. Тец В.В., Артеменко К.Л., Кнорринг Г.Ю., Заславская Н.В. Оценка влияния ферментов и антибактериальных препаратов на бактерии. — Российская научно-практическая конференция «Узловые вопросы борьбы с инфекцией». — СПб., 2004. — С. 3—4.
18. Тец В.В., Артеменко К.Л., Кнорринг Г.Ю., Заславская Н.В. Влияние экзогенных ферментов на бактерии. — *Антибиот и химиотер.* — 2004; 12: 3—6.
19. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма «Солютаб®». — *Врач.* — 2007; 3: 1—4.
20. Фурсова Н.К. Лекарственная устойчивость микроорганизмов. — Щелково: Онто-Принт, 2012. — 248 с.
21. Царев В.Н., Чувилкин В.И., Ахмедов Г.Д., Чувилкина Е.Н., Гаджиев Ф.Н., Никитин И.В. Применение пероральных цефалоспоринов при амбулаторных хирургических операциях в челюстно-лицевой области на основании ПЦР-диагностики. — *Стоматология.* — 2014; 93 (5): 43—8.
22. Царев В.Н., Лабазанов А.А., Ипполитов Е.В., Шулаков В.В., Пашков Е.П. Проблема устойчивости возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам и разработка экспресс-метода выявления резистентных штаммов. — *Клиническая стоматология.* — 2016; 3: 26—31.
23. Шулаков В.В., Царев В.Н., Смирнов С.Н. Современные алгоритмы диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Учебное пособие для слушателей системы последиplomного образования. — М.: УМО Минздравсоцразвития РФ, 2012. — 77 с.
24. Юшук Н.Д., Балмасова И.П., Царев В.Н. Антибиотики и противои. фе. ционный иммунитет. — М.: Практическая медицина, 2013. — 232 с.
25. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. — *Справочник поликлинического врача.* — 2014; 6: 4—5.
26. Bahl R., Sandhu S., Singh K., Sahai N., Gupta M. Odontogenic infections: Microbiology and management. — *Contemp Clin Dent.* — 2014; 5 (3): 307—311.
27. Cortvriendt W.R.C., Verschoor J.S.C., Hespse W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. — *Drug Res.* — 1987; 37 (8): 977—79.
28. Dodge I.L., Shaw K.J., Bush K.  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Biofilm-Associated Infections. — In: Pace J.L., Rupp M.E., Finch R.G. — *Biofilms, Infection and Antimicrobial Therapy.* — CRC Press, 2006. — P. 363—400.
29. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms clinically relevant microorganisms. — *Clin Microbiol Rev.* — 2002; 15 (2): 167—93.
30. Gordon C.A., Hodges N.A., Marriott C. Antibiotic interaction and diffusion through alginate and exopolysaccharide of cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa*. — *J Antimicrob Chemother.* — 1988; 22 (5): 667—74.
31. Gotz F. Staphylococcus and biofilms. — *Molecular Microbiology.* — 2002; 43 (6): 1367—78.
32. Fating N.S., Saikrishna D., Kumar G.S.V., Kumar S.S., Rao M.R. Detection of Bacterial Flora in Orofacial Space Infections and Their Antibiotic Sensitivity Profile. — *J. Maxillofac. Oral Surg.* — 2014; 13 (4): 525—32.
33. Flamm R.K. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. — *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012; 56 (6): 2933—40.
34. Fursova N., Pryamchuk S., Kruglov A., Abaev I., Pecherskikh E., Kartsev N., Svetoch E., Dyatlov I. The novel CTX-M-116  $\beta$ -lactamase gene discovered in *Proteus mirabilis* is composed of parts of the CTX-M-22 and CTX-M-23 genes. — *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013; 57 (3): 1552—5.
35. Kaase M. Carbapenemases in gram-negative bacteria: Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres. — *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* — 2012; 55 (11—12): 1401—4.
36. Marsh P.D. Plaque as a biofilm: Pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. — *Oral Dis.* — 2003; 9 (suppl. 1): 16—22.
37. Jepsen K., Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. — *Periodontology 2000.* — 2016; 71: 82—112.
38. 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.
39. Singh M., Kambalimath D.H., Gupta K.C. Management of Odontogenic Space Infection with Microbiology Study. — *J Maxillofac Oral Surg.* — 2014; 13(2): 133—9.
40. Warnes S.L., Highmore C.J., Keevil C.W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: implications for public health. — *MBio.* — 2012; 3(6).
41. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. — Geneva: WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2, 2001. — 105 p.

# Инъекционная эффективность в таблетках<sup>1\*</sup>

При одонтогенных  
инфекциях



 astellas

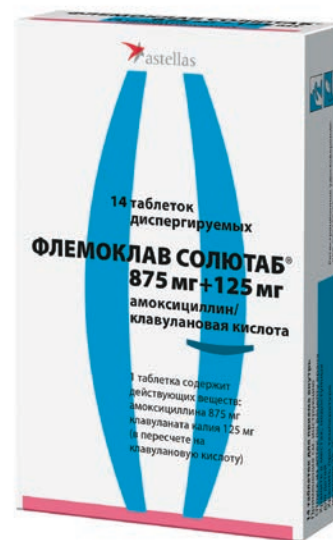
№1 в назначениях  
антибиотиков\*\*

## Флемоклав Солютаб®

амоксциллин / клавулановая кислота

Высокая активность в отношении  
большинства аэробных и анаэробных  
возбудителей одонтогенных инфекций<sup>2,3</sup>

Надежная защита амоксициллина  
клавулановой кислотой<sup>4</sup>



\* 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; \*\* Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные предоставлены ООО «Итос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PIndexTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 года.

1. Яковлева В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6; 2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л. С. Спирчуковского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. НИИХ СГМА, 2007. 464 с.; 3. Maxillofac J. Oral Surg. (Apr–June 2014) 13 (2): 133–139; 4. Sourgens H. et. al. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39 (2): 75–82.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Флемоклав Солютаб®

Регистрационный номер: ЛСР-000392/09. МНН: амоксициллин + клавулановая кислота. Форма выпуска: Таблетки диспергируемые 875 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты. Показания к применению: комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*; инфекции нижних отделов дыхательных путей, например, обострения хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*; инфекции мочеполового тракта, например, цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции женских половых органов, обычно вызываемые видами семейства *Enterobacteriaceae* (преимущественно *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus* и видами рода *Enterococcus*, а также гонорея, вызываемая *Neisseria gonorrhoeae*; инфекции кожи и мягких тканей, обычно вызываемые *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и видами рода *Bacteroides*; инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus*, при необходимости возможно проведение длительной терапии; одонтогенные инфекции, например, периодонтит, одонтогенный верхнечелюстной синусит, тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом; другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата, бета-лактамым антибиотикам (например, пенициллинам, цефалоспорины) в анамнезе; предшествующие эпизоды желтухи или нарушения функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе; детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг; нарушение функции почек (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин). С осторожностью: тяжелая печеночная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. колит в анамнезе, связанный с применением пенициллинов), хроническая почечная недостаточность. Способ применения и дозы: взрослые и дети 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более – по 1 таблетке 875 мг/125 мг 2 раза в сутки. Побочные действия: Все популяция: Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек. Нечасто: головноекружение, головная боль, нарушение пищеварения, умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы, сыпь, зуд, крапивница. Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения. Очень редко: обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз, ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит, антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит, гепатит и холестатическая желтуха. Взрослые: Очень часто: диарея. Часто: тошнота, рвота. Дети: Часто: диарея, тошнота, рвота.

Эта краткая информация по использованию. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению. [http://grs.rsmindzdrav.ru/GrS\\_View\\_v2.aspx?idReg=45809&t](http://grs.rsmindzdrav.ru/GrS_View_v2.aspx?idReg=45809&t) (дата обращения 15.08.2016).

Информация для специалистов здравоохранения

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ