

Augmentin 의 임상 효과

가톨릭의대 내과학교실

김성경 · 신완식 · 강문원 · 정희영

고려대학교 의과대학 내과학교실

김민자 · 이명석 · 김영훈 · 박승철

= Abstract =

Clinical Studies on Augmentin

Sung Kyung Kim, M.D.,* Wan Shik Shin, M.D.,* Moon Won Kang, M.D.*
Hee Young Chung, M.D.*

*Department of Internal Medicine, Catholic Medical College**

Min Ja Kim, M.D.,** Myung Suck Lee, M.D.**

Young Hoon Kim, M.D.,** Seung Chul Park, M.D.**

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea
University,** Seoul, KOREA*

Augmentin is a combination drug consisting of β -lactam antibiotic, amoxicillin, and β -lactamase inhibitor, clavulanic acid. Augmentin is active against ampicillin-resistant strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *B. fragilis*, *S. typhi* due to inhibition of β -lactamase by clavulanic acid.

Augmentin was given per orally to 56 patients with various infection: 35 with respiratory tract infection, 17 with urinary tract infection, 4 with typhoid or paratyphoid fever.

The clinical response was satisfactory in 32(94%) of 35 patients with respiratory tract infection, 17(100%) of 17 with urinary tract infection, 4(100%) of 4 with typhoid or paratyphoid fever. Overall, Augmentin was effective in 54(98%) of all patients treated. 12 of 27 isolated organisms were resistant to ampicillin, but sensitive to augmentin except 1 strain of *P. aeruginosa*.

Adverse effects observed 7(12.5%) of 56 patients included mild abdominal pain, diarrhea, nausea, and rash. But it is doubtful whether these adverse effects are related to augmentin or not.

서 론

페니실린은 1928년 Flemming 에 의해서 처음 발견된 이래 항균력과 부작용면에 있어 항생제의 왕자로서 과거 40년동안 사용되어 왔으며 항균력이 우수한 여러

페니실린계제의 출현으로 현재도 가장 많이 사용되는 항생제이다.

페니실린은 그람양성균에만 효과가 있었으나, ampicillin 의 출현으로 그람음성균에도 항균력을 갖게 되었으며, 나아가 carbenicillin, ticarcillin, piperacillin 의 개발로 녹농균에도 항균력이 있는 반합성 페

니실린제제가 출현하게 되었다. 하지만 이들은 β -lactamase에 쉽게 파괴되는 단점이 있어, 이의보완을 위해 β -lactamase 억제제인 clavulanic acid와 sulbactam 등이 개발되었다²⁾.

저자들은 β -lactamase 억제제와 β -lactam 항생제의 혼합제제의 하나인 augmentin(amoxicillin 250 mg+ clavulanic acid 125 mg)을 사용하여 임상적 효과를 고찰할 기회가 있어 그 결과를 이에 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1. 관찰대상

1985년 5월부터 1986년 3월까지 가톨릭의대 부속 성모병원 및 고려대학 부속 구로병원에 내원하였던 56명을 대상으로 하였다.

이들의 연령분포는 20세미만 5례, 20~29세 8례, 30~39세 16례, 40~49세 8례, 50~59세 14례, 60~69세 3례, 70~79세 2례이며, 남자 26례, 여자 30례였다.

이들에 대해 augmentin 750 mg 을 1일 3회씩 10일

간 단독투여를 원칙으로 하였으며, 증례에 따라 증감하였다. 치료기간은 대부분 5~12일이었다.

2. 효과판정

치료효과의 판정은 임상적인 효과에 있어, 열의 하강 및 자각증세와 타각증세의 개선, X선상의 개선, 검사소견의 개선등에 따른 임상가의 판단에 의해서 effective, partially effective, noneffective로 판정하였다. 세균학적효과는 균배양결과에 따라 치료후 배양에서 치료전 분리되었던 균주가 제거된 경우를 success, 임상적인 호전으로 인해 가검물의 채취가 불가능할 경우 effective, 치료전 sensitive한 균주가 치료후에도 지속될 때를 failure, 특별한 사유로 판단이 어려울 때를 unassessable로 하였다. 균에 대한 감수성 검사는 Bauer-Kirby 방법을 사용하였다. 그람음성간균에 대하여는 억제영역의 지름이 18 mm 이상을 감수성이 있다고 판정하였고, 13 mm 이하는 내성균으로 판정하였다. 포도상구균과 인플루엔자간균등은 20 mm 이상을 감수성 있다고 판정하였다²⁾.

Table 1. Number of Cases Evaluated and Clinical Assessment

Infection	No. of case	Clinical assessment			Effective-ness (%)
		Effective	Partially effective	Non effective	
Respiratory tract infection					
Pneumonia	17	15	1	1	—
Bronchiectasis with superimposed infection	8	7	—	1	—
Bronchitis	6	6	—	—	—
Acute pharyngotonsillitis	4	4	—	—	—
Total	35	32	1	2	94
Urinary tract infection					
Acute pyelonephritis	13	13	—	—	—
Recurrent pyelonephritis	2	2	—	—	—
Acute pyelonephritis with bacteremia	1	1	—	—	—
Chronic renal failure with pyelonephritis	1	1	—	—	—
Total	17	17	—	—	100
Typhoid and paratyphoid fever	4	4	—	—	100
Total	56	53	1	2	98

Table 2. Isolated Organisms and Bacteriological Assessment

Isolated organism	Number of cases	Bacteriological Assessment			
		success	effective	failure	unassessable
Respiratory tract					
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	3	—	—
<i>H. influenzae</i>	2	—	2	—	—
<i>E. coli</i>	1	—	—	1	—
<i>P. aeruginosa</i>	1	—	—	—	1
<i>E. aerogenes</i>	2	—	1	—	1
Group A hemolytic streptococci	2	1	1	—	—
Total	12	2	7	1	2
Urinary tract					
<i>E. coli</i>	14	14	—	—	—
Enterococcus	1	1	—	—	—
Total	15	15	—	—	—
Total	27	17	7	1	2

Table 3. Sensitivity to Augmentin Against Ampicillin-resistant Organisms

Organism	Resistance to	
	ampicillin	augmentin
<i>E. coli</i>	10	—
<i>E. aerogenes</i>	1	—
<i>P. aeruginosa</i>	1	1
Total	12	1

결 과

질환에 따른 임상효과는 Table 1과 같다. 호흡기질환은 35례중 33례가 효과가 있었으며, 2례에서 치료실패가 있어, 총 94%의 임상효과를 보였다.

요로감염증에서는 17례중 17례 모두에서 임상효과를 보였으며, 장티푸스와 파라티푸스에서도 4례중 4례 모두 좋은 효과를 보여, 총 56례중 54례(98%)에서 임상효과를 보였다.

세균이 분리된 증례에서의 효과는 Table 2와 같고, 요로감염균주중 *E. coli*는 14례중 14례에서 success, 호흡기 감염균주중 *Streptococcus pneumoniae*는 4례중 1례의 success, 3례의 effective를 보였고, *H. influ-*

*enzae*는 2례중 2례 모두에서 effective 하였다. *E. coli*는 1례가 분리되었으나 임상경과와는 달리 균주가 계속 배출되어 failure로 판정하였으며, *P. aeruginosa* 1례는 약제에 내성인 균주였으며, *Enterobacter aerogenes* 1례는 임상적인 호전이 없어 타약제로 대처하여 각각 unassessable로 판정하였다.

세균이 분리된 총 27례중 Table 3과 같이 augmentin에 내성인 균은 *P. aeruginosa* 1례였으며, ampicillin에 내성이면서 augmentin에 감수성이 있는 균주는 *E. coli* 10례, *E. aerogenes*가 1례로 총 11례가 있었다.

부작용은 Table 4와 같고, 4례에서 복통, 2례에서 설사, 1례에서 오심을 호소하여 총 7례로 12.5%를 보였으나, 경미하였으며, 대증요법으로 효과를 보았다.

고 찰

amoxicillin은 그람음성균에 주로 작용하는 반합성 페니실린으로서 ampicillin보다 위장관에서 흡수가 약 2배가량 잘되나, ampicillin과 마찬가지로, β -lactamase에 의해 파괴되는 단점이 있어 이에 대한 보완으로 β -lactomase 억제제인 clavulanic acid, sulbactam 등과 혼합된 약제들이 출현하게 되었는데 이중 하나가 augmentin이다²⁾.

clavulanic acid는 *Streptomyces clavuligerus*로

Table 4. Untoward Reaction

Type	No. of case	Augmentin administration	Relation to Augmentin
Abdominal pain	4	continued	doubtful
Diarrhea	2	continued	doubtful
Nausea	1	continuee	doubtful
Total	7 cases		12.5%

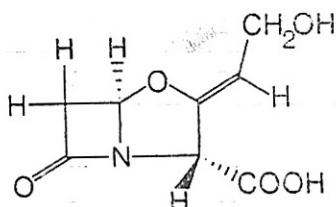


Fig. 1. Structure of clavulanic acid, Z-(2R,5R)-3-(β -hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-(3,2,0) heptane-2-carboxylic acid.

부터 분리된³⁾ β -lactamase 억제제로서 이들의 구조는 Fig. 1과 같이 penicillin 제제와 매우 흡사하나, 1번 위치에 "S" 대신 "O"가 위치한다. clavulanic acid 자체의 항균력은 보잘것 없지만, amoxicillin 등의 penicillin 제제와 병용시 β -lactamase를 비가역적으로 불활성화하므로 penicillin 제제가 항균력이 없던 *Klebsiella pneumoniae*나 *Bacteroides fragilis* 등에 대한 항균력이 생긴다¹³⁾.

clavulanic acid는 대부분의 plasmid type의 β -lactamase를 억제하고; chromosomal type은 *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Legionella* 등에서 나오는 β -lactamase만 억제한다.

clavulanic acid는 *S. aureus*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *E. coli*와 *N. gonorrhea*, *H. influenzae*, *S. typhi*, *S. sonnei* 같은 β -lactamase를 생산하는 ampicillin의 내성균주에 대한 ampicillin의 MIC를 크게 감소시켰다^{3,6,8,9)}. Wüst¹⁰⁾에 의하면 β -lactamase 생성에 내성을 갖는 혐기성 세균에 의해서도 penicillin 제제의 MIC가 clavulanic acid의 첨가로 감소되었으며, Lamothe¹⁰⁾에 의하면 β -lactamase 양성인 *Bacteroides fragilis*에서도 amoxicillin의 MIC를 크게 감소시켰다. 시험관내 실험에서 clavulanic acid 단독과 penicillin, amoxicillin, carbenicillin과 혼합된 상태의 비교연구상 혼합사용시 β -lactamase 생산

균주에 대한 MIC의 큰 감소를 가져왔으며, 시험관내와 생체내 실험 모두에서 ampicillin 내성균에 대한 amoxicillin과 clavulanic acid 간의 상승작용이 발견되었다^{8,9)}.

augmentin의 투여후 최고혈중농도는 amoxicillin 9.73 μ g/ml, clavulanic acid 3.49 μ g/ml 이었고 혈중 반감기는 amoxicillin 78분, clavulanic acid 59분이었으며, 위장관내 흡수는 음식에 의한 영향은 없었다. 쥐에서의 실험결과상 흡수된 양의 34%가 소변으로 배설되었고, 25%는 대변으로, 33%는 호흡기를 통하여 배설되었다^{11,12)}.

부작용은 주로 오심, 복통, 설사등의 위장관이상이며, 발진등이 나타날 수 있으나 ampicillin과 큰 차이는 없었다^{4,13)}. Miki¹⁴⁾등에 의하면 augmentin을 만성호흡기 질환을 가진 환자와 급성호흡기 감염을 가진 사람에 투여시, amoxicillin과 비교할 때 임상효과는 augmentin 83.1%, amoxicillin 71.7%, 세균학적 효과는 각각 67.4%, 57.4%였고, 부작용이나 이상 검사소견의 빈도는 큰 차이가 없었다.

저자들의 augmentin 투여에 따른 임상결과는 호흡기질환자 94%의 임상효과, 75%의 세균학적 효과를 보였다. 요로감염에 있어서 Iravani¹⁵⁾에 의하면 amoxicillin 250 mg과 potassium clavulanate 125 mg을 10일간 하루 3회씩 투여시 임상효과와 세균학적 효과에 있어 96.9%가 성취되었고, Martinelli¹⁶⁾에 의하면 amoxicillin 단독투여와 clavulanic acid 동반투여의 비교시 penicillin 내성균에 의한 요로감염에 있어서 7일후 각각 25%와 85%의 치료효과 차이를 보였다. 요로감염에 augmentin의 투여시 저자들의 임상효과와 세균학적 효과에 있어 거의 100%를 보였다. 또한 세균이 분리된 27례중 11례에서 ampicillin에 내성이면서 augmentin에 감수성이 있었는데, 특히 *E. coli*에서 우수한 효과를 보였다. *E. coli*가 분리된 요로감염증 14례중 9례에서 ampicillin에 내성을 갖고 augmentin에 감수성이 있었는데 점차 ampicillin에

내성을 갖는 균주가 늘어가는 것으로 보인다. 위의 결과로 볼 때 augmentin을 단독사용시 치료에 실패할 수 있는 경우에 augmentin의 사용으로 인하여 좋은 임상결과를 보였다.

비록 관찰 대상수는 적지만 4례에서 복통, 2례에서 설사, 1례에서 오심이 있었으나 경미하였으며, augmentin과의 상관관계는 확실치 않아, 좀더 많은 임상연구가 필요하겠다.

Neu⁹⁾에 의하면 augmentin의 투여가 β -lactamase 양성인 *Salmonella typhi*를 억제했다는 보고가 있는데, 저자들의 연구에서는 균은 증명되지 않았지만, 장티푸스로 의심되었던 환자들에서 좋은 결과를 보였다.

저자들은 augmentin이 호흡기 및 요도계 감염증에 비교적 우수한 임상효과를 나타냈고, β -lactamase 양성세균에 항균력을 가지며, 경제적으로도 3세대 cephem이나 piperacillin 등에 비해 저렴하고, 특이한 부작용이 없다는 점에서 penicillin 계열이 사용되었던 적응증에 고가약제에 대치 가능한 약제로 생각되어진다.

세균학적검사에서 *E. coli*가 검출된 경우에 있어 거의 100%에 효과를 보였으며, ampicillin 내성균에도 좋은 효과를 보인 점으로 보아 β -lactamase 양성균주로 인한 급성, 만성 요로감염에 1차 선택약제로 생각되어진다.

결 론

저자들은 1985년 5월부터 1986년 3월까지 가톨릭의대 부속 성모병원, 고려대학 부속 구로병원에 내원하였던 환자 56명을 대상으로 augmentin을 투여하여 그 임상효과를 관찰하였다.

1) 총 56명의 환자에서 35명의 호흡기질환 환자중 33례(94%), 17명의 요로감염환자중 17례(100%), 장티푸스 및 파라티푸스환자 4례중 4례(100%)가 유효하였다.

2) 세균이 분리된 경우는 총 27례였는데 요로감염에서 *E. coli*는 14례중 14례에서 success, 호흡기감염에서는 4례의 *S. pneumoniae* 중 1례에서 success와 3례에서 effective 하였으며, *H. influenzae*는 2례중 2례에서 effective 하였다. Group A β -hemolytic streptococci는 2례에서 각각 effective와 success를 1례씩 보였다.

3) 세균이 분리된 27례중 augmentin에 내성인균은 *P. aeruginosa* 1례였으며, ampicillin에 내성이고 augmentin에 감수성을 갖는 균은 *E. coli* 10례, *E.*

aerogenes 1례로 총 11례였다.

4) 특기할만한 합병증은 없었다. 복통, 설사, 오심 등이 있었으나 경미하였고, 계속 사용이 가능하였다.

REFERENCES

- 1) 정희영 : 항생제의 길잡이. 수문사, 서울
- 2) Fucus P, Barry LA, Thornsberry C.: *In Vitro evaluation of Augmentin by Broth Microdilution and Disk diffusion Susceptibility Testing: Regression Analysis, Tentative Interpretive Criteria, and Quality Control limits. Antimicrob. Agents Chemother.*, 24:31, 1983
- 3) Reading C, Cole M.: Clavulanic acid: β -lactamase Inhibiting beta-lactam from *Streptomyces Clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11:852, 1977
- 4) Mandell, Douglas, Bennett: *Principles and Practice of Infectious diseases. 2nd edition, 1985*
- 5) Neu HC, Fu, K.I.: Clavulanic acid, A Novel inhibitor of beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 14:650, 1978
- 6) Wust J, Wilkins TD: Effect of Clavulanic acid on Anaerobic Bacteria Resistant To beta-lactam Antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13:130, 1973
- 7) Matsuura M, Nakazawa H, Hashimoto T, S. Mitsuhashi: Combined antibacterial activity of amoxicillin with Clavulanic acid against Ampicillin-Resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17:903, 1980
- 8) Wise R, Andrews JM, Benford KA: *Vitro study of Clavulanic acid in Combination with Penicillin, Amoxicillin, and Carbenicillin. Antimicrob. Agents Chemother.*, 13:389, 1978
- 9) Yogev R, Mdlick C, Kabat WJ: *In Vitro and Vivo synergism Between Amoxicillin and Clavulanic acid Against Ampicillin Resistant Haemophilus influenzae Type b. Antimicrob. Agents Chemother.*, 19:993, 1981
- 10) Lamothe F, Auger F, Lacroix JM: Effect of Clavulanic acid on the activities of the beta

- lactam agents against members of the Bacteroides Fragilis group. Antimicrob. Agents Chemother.*, 25:662, 1984
- 11) Adam D, Visser ID, Koeppe P: *Pharmacokinetics of Amoxicillin and Clavulanic acid Administered Alone and Combination. Antimicrob. Agents Chemother.*, 22:353, 1982
 - 12) Jackson D, Cooper DL, Hardy TL, Langley DH, Staniforth DH, Sutton JA: *Pharmacokinetic, toxicological and metabolic studies with Augmentin. Excerpta Med. Int. Congr. Ser.*, 544:87, 1980
 - 13) Crokaert F, Linden MP, Yourassowsky E: *Activities of Amoxicillin and Clavulanic acid combinations against Urinary Tract Infection. Antimicrob. Agents Chemother.*, 22:349, 1982
 - 14) Miki F, Takamatsu K, Kohno M.: *Comparison of BRL 25,000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) and Amoxicillin in the treatment of chronic respiratory tract infections. Chemotherapy*, 31. S2:1, 1983
 - 15) Iravani A, Richard GA: *Treatment of urinary tract infection with a combination of amoxicillin and clavulanic acid. Antimicrob. Agents Chemother.* 22:672, 1982
 - 16) Martinelli R, Lopes AA, Oliveila NG, Rocha H: *Amoxicillin-clavulanic acid in treatment of Urinary tract infection due to Gram negative bacteria resistant to Penicillins. Antimicrob. Agents Chemother.*, 20:800, 1981
 - 17) Ninane G, Joby J, Kraytman M, Piot P: *Bronchopulmonary infection due to beta lactamase producing Branhamella Catarrhalis treated with Amoxicillin-clavulanic acid. Lancet* ii:257, 1978