

Защищенные β -лактамы в лечении инфекций нижних дыхательных путей — оптимальное решение многогранной проблемы

По итогам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии

Большое внимание участников II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии, о котором мы уже писали на страницах нашей газеты, привлек симпозиум, посвященный современным аспектам антибиотикотерапии инфекций нижних дыхательных путей. Предлагаем вниманию наших читателей доклады ведущих пульмонологов нашей страны, представленные в рамках этого мероприятия.



Член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева обратила внимание слушателей на роль защищенных β -лактамов в лечении больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

— Под инфекционным обострением ХОЗЛ подразумевают декомпенсацию заболевания, проявляющуюся респираторными и другими симптомами, функциональными нарушениями и развивающуюся вследствие превышения порога микробной нагрузки слизистых оболочек трахеобронхиального дерева при отсутствии других этиологических факторов. К основным клиническим проявлениям обострения ХОЗЛ относятся увеличение количества отделяемой мокроты, изменение ее характера (гнойная мокрота), усиление одышки и кашля, а в некоторых случаях и повышение температуры тела.

По нашим данным, 21,7% пациентов с ХОЗЛ обращаются за медицинской помощью почти при каждом обострении, 58,7% — при каждом втором-третьем обострении, 19,6% — редко или вовсе не обращаются к врачу в связи с обострением ХОЗЛ. Таким образом, более половины больных ХОЗЛ своевременно не обращаются за медицинской помощью и не получают адекватную терапию, в то время как известно, что обострения ХОЗЛ, тем более частые, способствуют прогрессированию данного заболевания и сокращению продолжительности жизни.

Частота развития обострений ХОЗЛ зависит от стадии заболевания. В нашем исследовании при IV стадии ХОЗЛ в среднем отмечалось 4,2 случая в год, при III — 2,7, при II — 2,1, при I — 1,7. В большинстве случаев пациенты с I-III стадией ХОЗЛ получали терапию амбулаторно, в то время как больше половины больных с IV стадией лечились преимущественно в условиях стационара. Значительная часть обострений ХОЗЛ приходилась на весенний период (37%), немного реже обострения отмечались осенью (31,3%) и зимой (26,9%). На долю летнего периода приходилось менее 5% обострений.

Наиболее частыми причинами обострений при ХОЗЛ I-II стадии являются острые респираторные заболевания, переохлаждение, работа в неблагоприятных условиях. У пациентов с III-IV стадией ХОЗЛ обострения могут развиваться при изменении климатических условий (повышенная влажность, холод), декомпенсации сопутствующей патологии, острых респираторных заболеваниях, неадекватной базисной терапии. Почти в 25% случаев выявить причину обострения ХОЗЛ не удается.

В нашем исследовании более чем в 50% случаев встречался 1 тип обострений ХОЗЛ по Anthonisen (наличие одновременно 3 основных симптомов обострения — одышка, увеличения объема мокроты, усиления степени гнойного характера мокроты), в 30% — 2 тип (наличие 2 из 3 симптомов) и в 19% — 3 тип обострений (только 1 симптом обострения). Следовательно, необходимость назначения антибактериальной терапии

возникла как минимум в половине случаев обострений ХОЗЛ.

Следует отметить, что преобладание того или иного типа обострений зависит от тяжести ХОЗЛ. Так, в нашем исследовании у пациентов с I стадией ХОЗЛ чаще всего (в 53,8% случаев) встречался 2 тип обострений, в 38,4% — 1 тип и в 7,8% — 3 тип обострений. У больных со II стадией ХОЗЛ преобладал 1 тип обострений (51,2% случаев), реже встречались 2 (39,5%) и 3 типы (9,3%). У пациентов с ХОЗЛ III стадии типы обострения были распределены следующим образом: 1 тип — 55,9%, 2 тип — 23,5%, 3 тип — 20,6%; у пациентов с ХОЗЛ IV стадии: 1 тип — 40,9%, 2 тип — 18,2%, 3 тип — 40,9%. Приведенные данные позволили сделать вывод, что применение антибиотиков для лечения обострений ХОЗЛ наиболее целесообразно при I-III стадии заболевания.

В ходе проведенного микробиологического анализа были получены такие результаты: в 43,9% случаев обострений ХОЗЛ был выделен один микроорганизм, в 16,7% случаев — два, в 39,4% случаев возбудители не были выявлены. Чаще всего высевали *H. influenzae* (38,5%), *S. pneumoniae* (28,9%), *Haemophilus spp.* (7,7%), *H. parainfluenzae* (5,8%), *M. catarrhalis* (5,8%), *P. aeruginosa* (5,8%) и бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (7,7%). При обострениях у пациентов с ХОЗЛ I-II стадии преобладали *H. influenzae* (50%) и *S. pneumoniae* (31,2%). У больных с III-IV стадией ХОЗЛ, кроме перечисленных возбудителей, выявляли также *P. aeruginosa* и микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae*. Нередко высевались полимикробные ассоциации.

Что касается чувствительности возбудителей, высеваемых при обострениях ХОЗЛ, к антибиотикам, то 15% штаммов *H. influenzae* и 100% *M. catarrhalis* являлись продуцентами β -лактамаз. Чувствительность основных микроорганизмов к основным антибиотикам составила:

- Haemophilus spp.*:
 - ампициллин — 85,2%;
 - амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон — 96,3%;
 - моксифлоксацин, гатифлоксацин, имипенем — 100%;
- S. pneumoniae*:
 - оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон — 100%;
 - эритромицин — 93,3%;
 - клиндамицин — 100%;
 - тетрациклин — 100%;
 - моксифлоксацин, гатифлоксацин, имипенем — 100%;
- M. catarrhalis*:
 - ампициллин — 0%;
 - амоксициллин/клавуланат — 100%.

Как видно из приведенных данных, антибактериальная активность амоксициллина/клавуланата в отношении основных возбудителей обострений ХОЗЛ была очень высокой (достигала 100%), что позволяет рекомендовать его как препарат первого выбора для терапии бактериальных обострений данного заболевания.

Следует напомнить, что основная задача в лечении ХОЗЛ — уменьшение частоты и тяжести обострений. Каждое обострение ведет к необратимым изменениям в легких, а в ряде случаев может быть фатальным для пациента. Адекватная антибиотикотерапия при бактериальном обострении ХОЗЛ не только обеспечивает купирование симптомов, но и благодаря эрадикации

возбудителей предупреждает развитие последующих обострений.

Показаниями для назначения антибактериальной терапии при обострениях ХОЗЛ являются:

- 1 тип обострения по Anthonisen;
- 2 тип обострения при наличии гнойной мокроты;
- тяжелое обострение.

Применение антибиотиков при обострениях ХОЗЛ (при наличии показаний) позволяет сократить частоту госпитализаций, период нетрудоспособности, длительность обострения и предотвратить развитие тяжелых осложнений. В долгосрочной перспективе использование антибиотиков замедляет прогрессирование повреждения легких, предотвращает развитие вторичной бактериальной колонизации после вирусной инфекции, удлиняет период между обострениями ХОЗЛ.

Антибиотик для лечения обострений ХОЗЛ должен соответствовать следующим критериям: проявлять активность *in vitro* в отношении большинства бактериальных возбудителей обострений ХОЗЛ; преодолевать механизмы резистентности вероятных возбудителей; хорошо проникать в слизистую оболочку бронхов, мокроту, жидкость, выстилающую эпителий дыхательных путей; обладать доказанной клинической эффективностью и безопасностью, низким потенциалом селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Следует признать, что не существует антибактериального препарата, который действовал бы на весь спектр потенциальных возбудителей обострения ХОЗЛ. В подавляющем большинстве случаев антибиотик назначают эмпирически, однако при этом обязательно необходимо учитывать региональные и локальные эпидемиологические данные об этиологической структуре обострений ХОЗЛ и чувствительности наиболее распространенных возбудителей к антибактериальным препаратам. Немаловажную роль при выборе антибиотика играет удобство его применения (1 или 2 раза в сутки) и оптимальное соотношение цена/эффективность.

Среди основных ошибок при проведении антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ следует выделить неправильный выбор препарата (без учета спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам), неверный способ введения препарата (в амбулаторных условиях не следует применять антибиотики парентерально), неправильный выбор дозы (как правило, в сторону ее снижения), игнорирование связи между приемом препарата и пищи.

В настоящее время эксперты ВОЗ рекомендуют амоксициллин/клавуланат (Аугментин) как препарат выбора в лечении инфекционного обострения ХОЗЛ. Для такой рекомендации есть несколько веских аргументов:

- Аугментин надежно защищен клавулановой кислотой от разрушения, тогда как незащищенные β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины) «беззащитны» перед действием β -лактамаз;
- характеризуется более высокой активностью в отношении *H. influenzae* (основного возбудителя инфекционных обострений ХОЗЛ) и других продуцентов β -лактамаз по сравнению с новыми макролидами;
- эффективен в отношении пенициллинрезистентных и макролидрезистентных штаммов *S. pneumoniae*;
- обладает дополнительной антианаэробной активностью;
- увеличивает интервал между обострениями ХОЗЛ;

– наличие пероральных и инъекционных лекарственных форм Аугментина позволяет использовать препарат в виде ступенчатой терапии.



Заведующий отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославич Дзюблик выступил с докладом «Антибиотикорезистентность основных возбудителей

внебольничных инфекций нижних дыхательных путей – глобальные и региональные проблемы».

– Один из ведущих мировых специалистов в области противомикробной химиотерапии, профессор Jean-Claud Peche из Швейцарии однажды сказал: «Бактерии правят миром, они являются доминирующей формой жизни. Чтобы успешно бороться с бактериями, нужно научиться вести себя так, как ведут они. А бактерии всегда живут и действуют в популяции, для них характерны глобальные и скоординированные действия». К наиболее ярким проявлениям их «скоординированных» действий можно отнести и резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

В основе устойчивости бактерий к антибиотикам лежат генетические изменения – нарушения в уровне экспрессии собственных генов или появление новой генетической информации. Резистентность микроорганизмов бывает природной и приобретенной. Природная устойчивость является постоянным видовым признаком, характерным для подавляющего количества штаммов определенного вида либо группы микроорганизмов, и связана с отсутствием у микроорганизма мишени действия антибиотика или недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости их клеточной стенки или ферментативной инактивации. При наличии природной резистентности соответствующие антибиотики всегда неэффективны.

Приобретенная резистентность – это способность отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют размножение основной части микробной популяции. Этот вид устойчивости не всегда сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика.

В настоящее время выделяют 4 основных механизма резистентности микроорганизмов: модификацию мишени, инактивацию антибиотика (как правило, ферментативную), нарушение проницаемости клеточной стенки, эффлюкс (активное выведение антибиотика из бактериальной клетки).

Основными возбудителями инфекций нижних дыхательных путей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Проблема лекарственной устойчивости этих возбудителей в основном связана с резистентностью к β -лактамам. Основным механизмом резистентности пневмококка к пенициллину является модификация пенициллинсвязывающих белков. Устойчивость *H. influenzae* и *M. catarrhalis* обусловлена продукцией β -лактамаз, вызывающих гидролиз аминопенициллинов.

Выбирая антибактериальный препарат, следует учитывать глобальный (тенденция в мире), в большей степени региональный (регион, страна), а также, в идеале, локальный (лечебное учреждение или отделение) уровень антибиотикорезистентности наиболее распространенных патогенов. Судить о глобальных тенденциях можно по результатам многоцентровых международных исследований, в которых изучают распространенность резистентных штаммов микроорганизмов в разных странах мира.

Одним из наиболее масштабных исследований такого типа является Alexander Project (1998–2000 гг.), в котором изучали динамику устойчивости *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* к 23 антибактериальным препаратам. В среднем резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину в мире составила 31,7% (Гонконг – 73,6%, Франция – 57%), макролидам – 24,6%, ко-тримоксазолу – 36,6%, офлоксацину – 7,3%, амоксициллину – 4,9%, амоксициллину/клавуланату – 4,5% (один из наиболее низких показателей резистентности). Устойчивость *H. influenzae* к амоксициллину была на уровне 18,4%, амоксициллину/клавуланату – 1,8%, ко-тримоксазолу – 21,7%, офлоксацину – 0,1%.

В настоящее время от 80 до 100% штаммов *M. catarrhalis* в большинстве регионов мира продуцируют

β -лактамазы. Распространенность β -лактамазопродуцирующих штаммов *M. catarrhalis* неуклонно растет.

Таким образом, исследование Alexander Project продемонстрировало, что основные возбудители инфекций нижних дыхательных путей сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, респираторным фторхинолонам и цефалоспорином III поколения.

Безусловно, антибиотики при инфекциях нижних дыхательных путей следует назначать с учетом данных региональной чувствительности. До последнего времени в связи с отсутствием украинских данных мы ориентировались на результаты российских исследований. Так, в исследовании ПеГАС II резистентность *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу составила около 40%, тетрациклину – 29,6%, макролидам – около 6%, пенициллину – 8%, амоксициллину/клавуланату – 0,3%. Уровень резистентности *H. influenzae* к ампициллину не превышал 6%, амоксициллину/клавуланату – 0%, азитромицину – 1,5%, ко-тримоксазолу – 30%.

В настоящее время в Украине уже проводится исследование ПАРУС по изучению распространенности резистентных штаммов пневмококка (при поддержке фармацевтических компаний GlaxoSmithKline и Sandoz). В этом исследовании принимают участие 4 центра (гг. Киев, Днепрпетровск, Винница, Львов). Уже получены его предварительные результаты, согласно которым резистентность пневмококка в Украине составляет: к ко-тримоксазолу – 34%, ципрофлоксацину – 21%, тетрациклину – 6%, эритромицину – 4%, пенициллину, цефиксиму, цефтибутену, азитромицину, хлорамфениколу – 2%; амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону, левофлоксацину и эритромицину – 0%.



Заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой посвятил доклад профилю безопасности основных классов антибактериальных препаратов, применяемых при внебольничной

пневмонии (ВП), и риску межлекарственных взаимодействий при проведении антибиотикотерапии.

– Одним из актуальных вопросов ведения больных с ВП является проблема коморбидности (сочетания нескольких патологических состояний и заболеваний у одного пациента). Исследование, проведенное на базе кафедры пропедевтики внутренней медицины ВНМУ им. Н.И. Пирогова с участием более 1,5 тыс. пациентов с ВП, показало высокую распространенность коморбидности в этой категории больных. Так, у 45,1% больных (n=716) диагностированы сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, из них в 68,4% случаев – ишемическая болезнь сердца, 60,3% – сердечная недостаточность, 51% – артериальная гипертензия, 3,9% – варикозная болезнь нижних конечностей, 3,2% – ревматическая болезнь сердца, 3,1% – нарушение сердечного ритма, 2,9% – кардиомиопатия, 1,4% – тромбоз легочной артерии. Нередко встречались заболевания органов дыхания (22,8%), желудочно-кишечного тракта (20,6%), мочевыделительной системы (7,6%), сахарный диабет (5,3%). Таким образом, менее трети больных (29,6%) не имели сопутствующей патологии (Ю.М. Мостовой, Г.В. Демчук).

Необходимо ли врачу учитывать наличие сопутствующей патологии у больного ВП? А риск развития нежелательных реакций вследствие приема тех или иных антибактериальных препаратов в сочетании с другими лекарственными средствами, которые пациент принимает для лечения сопутствующей патологии? Безусловно, необходимо. Но для этого следует знать, во-первых, какие антибиотики обладают минимальным, а какие – значительным потенциалом лекарственного взаимодействия, а во-вторых, особенности влияния того или иного противомикробного средства на органы и системы, пораженные сопутствующим заболеванием.

По нашим данным, в лечении ВП наиболее часто применяют цефалоспорины (I поколения – в 6,2% случаев, II-III поколения – в 60,4%), макролиды (36,9%), аминопенициллины (защищенные – 24,3%, незащищенные – 8,6%), фторхинолоны (25,4%) и аминогликозиды (9,3%). Рассмотрим основные аспекты безопасности применения этих антибиотиков, обратившись к «Практическому руководству по антиинфекционной химиотерапии» под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова и С.Н. Козлова (2007 г.).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении цефалоспоринов являются аллергические реакции и антибиотикоассоциированная диарея. Цефтриаксон характеризуется достаточно выраженным негативным влиянием на морфо-функциональное состояние гепатобилиарной системы. Применение этого препарата может приводить к увеличению уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а большие дозы цефтриаксона могут вызвать холестаза или псевдохолелитиаз. Цефоперазон, являясь антагонистом витамина К, повышает риск развития кровотечений.

Назначая цефалоспорины, следует помнить о возможных негативных последствиях их взаимодействия с другими препаратами. Например, при одновременном назначении цефоперазона с варфарином, клопидогрелем, салицилатами повышается риск возникновения кровотечений. Комбинация цефалоспоринов с петлевыми диуретиками, аминогликозидами, гликопептидами и другими препаратами с нефротоксическими свойствами усиливает их негативное влияние на почки.

На фоне применения макролидов изредка могут развиваться аллергические реакции, антибиотикоассоциированная диарея, головная боль, удлинение интервала QT, транзиторное увеличение уровня АЛТ и АСТ. Длительное применение макролидов в больших дозах может вызвать холестатический гепатит (эритромицин, кларитромицин).

Большая часть макролидов угнетает ферменты системы цитохрома P-450 в печени, с чем связан их высокий потенциал межлекарственного взаимодействия. Так, сочетание макролида с сердечными гликозидами приводит к увеличению риска реализации их кардиотоксического действия (удлинение интервала QT, аритмия и др.). У пациентов, принимающих статины, длительное использование макролидов повышает риск рабдомиолиза. Макролиды повышают концентрацию в крови некоторых антиаритмических препаратов (диазопирамид) и системных кортикостероидов.

Прием фторхинолонов может сопровождаться развитием аллергических реакций, антибиотикоассоциированной диареи, нарушений со стороны центральной нервной системы и органов чувств (ототоксичность, нарушения сна, судороги, психоз), в редких случаях – удлинением интервала QT и др.

Фторхинолоны при их одновременном приеме с амиодароном, хинидином, эритромицином, прокаинамидом и другими препаратами способствуют удлинению интервала QT и увеличению риска аритмий. Сочетание ципрофлоксацина с варфарином усиливает антикоагуляционный эффект последнего и увеличивает риск кровотечений. Взаимодействие фторхинолонов с метилксантинами также повышает токсичность последних, а с нестероидными противовоспалительными препаратами могут давать нейротоксический эффект.

Риск применения аминогликозидов у больных с ВП и сопутствующей патологией связан в основном с их влиянием на ЦНС (ото- и вестибулотоксичность, судороги, угнетение дыхания и др.). Из-за нефротоксичности препараты этой группы не рекомендуется назначать при почечной недостаточности.

При взаимодействии аминогликозидов с петлевыми диуретиками увеличивается их ото- и нефротоксичность, при взаимодействии с амфотерицином, ванкомицином, полимиксином, цефалоспорином – нефротоксичность. Сочетание аминогликозида с сульфатом магния может вызывать нервно-мышечную блокаду, угнетение и даже остановку дыхания.

Что касается защищенных аминопенициллинов, то эти препараты характеризуются хорошей переносимостью и меньшим риском развития нежелательных реакций по сравнению с другими антибактериальными средствами. Для амоксицилина/клавуланата (Аугментин) не установлены потенциально жизнеугрожающие лекарственные взаимодействия; этот препарат не удлиняет интервал QT и не вступает во взаимодействие с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT. Аугментин считается безопасным антибиотиком для лечения ВП, в том числе у лиц пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией. Помимо хорошего профиля безопасности, он выгодно отличается от других оригинальных антибактериальных препаратов оптимальным соотношением таких показателей, как качество, эффективность и стоимость.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Материал публикуется при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс» в Украине AGMT/10/UA/15.02.2010/3133