

# Защищенные $\beta$ -лактамы в лечении инфекций нижних дыхательных путей — оптимальное решение многогранной проблемы

По итогам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии

**Б**ольшое 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины) «беззащитны» перед действием  $\beta$ -лактамаз;
- характеризуется более высокой активностью в отношении *H. influenzae* (основного возбудителя инфекционных обострений ХОЗЛ) и других продуцентов  $\beta$ -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  $\beta$ -лактамам. Основным механизмом резистентности пневмококка к пенициллину является модификация пенициллинсвязывающих белков. Устойчивость *H. influenzae* и *M. catarrhalis* обусловлена продукцией  $\beta$ -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

$\beta$ -лактамазы. Распространенность  $\beta$ -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 ВМУ 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 Р-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 рекомендуются 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