

Alexander Project:

результаты десятилетнего наблюдения

Д. Фелмингем, Э.Р. Уайт, М.Р. Якобс, П.К. Аппельбаум,
Д. Пупард, Л.А. Миллер, Р.Н. Грюнеберг

Alexander Project был назван в честь Александра Великого, который, как полагают, умер от инфекции дыхательных путей. Проект начался в 1992 г. и является международным многоцентровым исследованием резистентности к противомикробным препаратам. Цель проведения данного исследования заключалась в получении данных о распространенности резистентности среди возбудителей, выделенных от взрослых пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей. Проект фокусировался на трех наиболее распространенных бактериальных респираторных патогенах: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Alexander Project стал первым многоцентровым международным долгосрочным исследованием внебольничных респираторных инфекций, в котором анализ активности широкого спектра препаратов проводился с применением стандартизированных методов оценки в центральной лаборатории [1]. Использование последовательных методов оценки в рамках одной лаборатории (GR Micro, г. Лондон, Великобритания) повысило достоверность информации о распространенности резистентности к противомикробным препаратам и решило проблему несовместимости или неспособности сбора данных. Начиная с 1998 г. в исследование включили две дополнительные американские лаборатории (Медицинский центр Херши и Университет Кейс Вестерн Резерв в г. Кливленде), что позволило расширить проект, в то время как строгие перекрестные проверки и контроль качества свели к минимуму несоответствие результатов между тремя лабораториями. Ценность проекта заключается в предоставлении достоверных данных для изучения изменений в резистентности к антибиотикам в течение многих лет.

Преимущества Alexander Project

Хотя основная цель Alexander Project заключалась в создании базы данных чувствительности к антибиотикам и наблюдении за ее изменениями с течением времени, собранные изоляты и полученные данные оказались важным ресурсом в понимании природы и причин антибактериальной резистентности патогенных микроорганизмов дыхательных путей. Используя проектные данные и изоляты, получили ценную информацию в таких областях, как сравнительная оценка препаратов и их классов; применение фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) параметров и последующее использование

пограничных концентраций, рассчитанных на основании ФК/ФД свойств; корреляция между применением противомикробных препаратов и тенденциями резистентности с течением времени; исследование эволюции и механизмов резистентности.

В Alexander Project тестировался широкий спектр противомикробных препаратов, а для оценки различий между отдельными препаратами и их классами использовались значения МПК, тогда как в других наблюдениях ранее, применяли только качественную интерпретацию данных [1]. Результаты проекта продемонстрировали различия в активности в отношении *S. pneumoniae* как между отдельными препаратами, так и между классами, а также показали влияние на нее механизмов резистентности [2, 3]. Например, активность амоксициллина, базирующаяся на МПК₉₀, превышала таковую пероральных цефалоспоринов, пенициллина и ампициллина [2]. А использование такого ФД-параметра, как отношение C_{max}/MPC_{90} , показало, что амоксициллин/клавуланат имеет наибольшую активность в отношении основных патогенов дыхательных путей [3].

Следует отметить, что антибактериальная активность амоксициллина/клавуланата основана на содержании амоксициллина, а клавулановая кислота защищает амоксициллин от инактивации β-лактамазами. Данные о распределении МПК, полученные в этом проекте, вместе с дополнительными ФК/ФД-критериями, результатами исследований на животных и клиническими данными послужили основой для принятия NCCLS в 1995 г. конкретных пограничных концентраций для амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в отношении *S. pneumoniae*. Они отличались от предыдущей интерпретации, согласно которой только штаммы, чувствительные к пенициллину G, могут быть восприимчивыми к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату [4]. ФК-свойства амоксициллина отличаются от таковых пенициллина G, поэтому изоляты могут быть устойчивыми к пенициллину, но чувствительными к амоксициллину [5].

Информация, полученная в Alexander Project, продолжает поступать в результате использования коллекции изолятов. Вся европейская коллекция и 7-летняя коллекция изолятов, собранных в США, Латинской Америке и Азии, стали общественным достоянием и сейчас доступны в Агентстве по здравоохранению Великобритании (Health Protection Agency – HPA, г. Лондон).

На пути к лучшему пониманию резистентности к антибиотикам

Данные Alexander Project и новые тенденции в резистентности к антибиотикам вызвали большой интерес к факторам, играющим роль в ее появлении. Например, Вагнер [6] изучал корреляцию между использованием пероральных цефалоспоринов и аминопенициллинов, а также увеличение распространенности резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам во Франции. Было высказано предположение, что неэффективность большинства пероральных цефалоспоринов в эрадикации возбудителя связана с недостаточным временем превышения МПК (>МПК), что в значительной мере способствует развитию и распространению резистентности пневмококков [6]. Данные из проекта Вагнера [7] использовал для изучения взаимосвязи между использованием препарата и увеличением распространенности устойчивых штаммов *S. pneumoniae*. Автор установил увеличение резистентности пневмококков к макролидам в странах, где начали использовать макролиды длительного действия (кларитромицин и азитромицин). Это можно объяснить длительным периодом полувыведения этих макролидов, что удлиняет экспозицию патогена субингибиторным концентрациям антибиотика [7]. Анализ данных наблюдения и информация о противомикробных препаратах (например, полученная Вагнером) является полезной в понимании комплексности развития резистентности [8].

Основные результаты Alexander Project *S. pneumoniae*

За период 1992-2001 гг. во всех 6 странах, участвующих в проекте с 1992 г., был отмечен рост распространенности пенициллинрезистентных (МПК ≥2 мг/л) штаммов *S. pneumoniae* с наибольшим увеличением во Франции (1992 г. – 7,7%; 2001 г. – 35,8%) и США (1992 г. – 5,6%; 2001 г. – 20,4%). В Европе в течение этого 10-летнего периода показатель среднего увеличения распространенности пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* составил 8,1% [9].

Во всех 6 странах, за исключением Испании, частота резистентности штаммов пневмококка к эритромицину (МПК ≥1 мг/л) превысила таковую к пенициллину как в начале исследования, так и в 2001 г. Наибольшая разница была в Италии (в 2001 г. резистентность к эритромицину – 35,9%, к пенициллину – 4,9%). Huff и соавт. [9] для каждой из этих стран рассчитали относительный риск увеличения распространенности резистентности

пневмококка к эритромицину по отношению к относительному риску увеличения распространенности резистентности к пенициллину в течение 10 лет. В 5 европейских странах вероятность увеличения резистентности к эритромицину была в 2,43 раза выше, чем к пенициллину, а в США – в 1,22 раза выше. Используя данные из проекта, Мега и соавт. [10, 11] определили, что в США и Европе годовой прирост распространенности штаммов *S. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью составляет около 3%, что превышает годовое увеличение распространенности резистентности *S. pneumoniae* к какому-либо одному противомикробному препарату.

В дополнение к временным тенденциям, исходя из данных Alexander Project, были выявлены различия между распространенностью резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и макролидам в различных регионах США. Jacobs и соавт. [12] показали, что только в одном из исследуемых регионов (северо-запад США) распространенность резистентных штаммов пневмококка к пенициллину была ниже 20%, причем разница между северо-западом и другими регионами была достоверной (p<0,005). Кроме того, на северо-западе США была обнаружена значительно более низкая распространенность резистентности штаммов пневмококка к макролидам, чем в других регионах (p<0,05) [12].

В 3 из 6 первоначальных стран – участниц проекта было отмечено резкое увеличение распространенности сочетанной резистентности пневмококка к пенициллину и эритромицину. В 2001 г. во Франции этот показатель был наивысшим и составил 32,7% штаммов, далее следовали Испания (17%) и США (15,3%). В 1992 г. распространенность сочетанной резистентности штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину и эритромицину для этих же стран составила 1,8; 3,7 и 3,2% соответственно. В этих 3 странах также был отмечен рост распространенности пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae*, которые имели резистентность к эритромицину. За 10 лет реализации проекта в США возросла распространенность штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, эритромицину и триметоприму/сульфаметоксазолу, и в 2001 г. 71,4% пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* были устойчивыми к эритромицину и триметоприму/сульфаметоксазолу [10].

В 2001 г. распространенность резистентности *S. pneumoniae* к офлоксацину, который использовался в качестве маркера устойчивости к фторхинолонам, оставалась низкой во Франции (1,2% штаммов), Германии (0,7%), Испании (0,9%) и США (0,7%).

В дополнение к оценке чувствительности и резистентности на основе параметров NCCLS в Alexander Project использовались критерии, рассчитанные на основе ФК/ФД-параметров. Восприимчивость *S. pneumoniae* к 9 противомикробным препаратам, для которых были определены пограничные концентрации, рассчитанные на основе ФК/ФД-параметров, проверялась на протяжении 10 лет исследования в 6 первоначальных странах-участницах. Результаты этой оценки приведены в таблице.

Как в 1996 г., так и в 2001 г. распространенность резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину среди 7 стран, присоединившихся к Alexander Project в 1996 г., превысила 10% в Гонконге, Саудовской Аравии и Мексике. Наибольшие изменения в резистентности к пенициллину между

Продолжение на стр. 6.

Таблица. Чувствительность *S. pneumoniae* к 9 противомикробным препаратам на основании ФК/ФД-параметров в 6 странах, принимавших участие в Alexander Project с 1992 г.

Противомикробные препараты	Страны					
	Франция	Германия	Италия	Испания	Великобритания	США
	1992 / 2001, %					
Амоксициллин	98,8/97,0	100/100	100/99,0	99,6/86,8	100/100	98,4/91,2
Амоксициллин/клавуланат	98,8/97,0	100/100	100/99,0	99,6/86,8	100/100	98,4/91,1
Цефаклор	64,5/12,7	57,7/25,9	60,0/14,6	54,3/11,3	88,0/32,2	52,0/15,5
Цефиксим	85,2/44,9	77,9/93,9	90,0/94,2	60,6/56,6	98,2/90,8	85,6/67,9
Цефуросим	89,9/56,4	99,0/98,6	100/94,2	62,8/63,2	99,4/97,7	91,2/75,1
Эритромицин	74,0/43,6	99,0/91,2	98,6/64,1	90,0/73,6	97,6/88,5	93,6/71,7
Кларитромицин	74,0/43,6	98,1/91,8	98,6/64,1	90,3/73,6	97,6/88,5	93,6/71,7
Азитромицин	74,0/43,6	98,1/91,8	97,1/64,1	90,0/73,6	97,0/88,5	93,6/72,5
Ципрофлоксацин	83,4/94,6	84,6/64,6	50,0/55,3	87,4/80,2	83,1/58,6	78,4/69,0

Alexander Project: результати десятилітнього спостереження

Продолжение. Начало на стр. 5.

1996 и 2001 гг. отмечались в Южной Африке (увеличилась с 3,6 до 12,1%) и Швейцарии (увеличилась с 3,2 до 9,4%).

В 1996 г. во всех этих странах, за исключением Саудовской Аравии, распространенность резистентности *S. pneumoniae* к эритромицину превысила таковую к пенициллину, а в 2001 г. подобная закономерность была отмечена во всех 7 странах. В 2001 г. во всех странах, кроме Польши, распространенность резистентности к эритромицину превысила 10%.

В 2001 г. среди этих 7 стран резистентность *S. pneumoniae* к офлоксацину была самой высокой в Гонконге (18,4%), хотя также наблюдалась и в Бельгии (0,5%). Сочетанная устойчивость к пенициллину и эритромицину была широко распространена среди офлоксацинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* в Гонконге; 93,8% штаммов, выделенных в 2001 г., были устойчивыми к пенициллину и 100% штаммов оказались резистентными к эритромицину. Так как во многих странах распространенность клонов Spain^{9V}-3 и Spain^{23F}-1 в основном отвечает за распространенность фторхинолонрезистентных штаммов *S. pneumoniae* и пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью [13], сочли, что клональным распространением можно объяснить высокую резистентность к фторхинолонам в Гонконге и появление резистентности к фторхинолонам в других странах. Недавнее исследование Morrissey и соавт. [14] подтверждает, что фторхинолонрезистентные штаммы *S. pneumoniae*, выявленные в Гонконге, принадлежат к клону Spain^{23F}-1.

H. influenzae

Из 6 стран, участвующих в Alexander Project с 1992 г., продукция β-лактамаз штаммами *H. influenzae* увеличилась в Великобритании (1992 г. – 6,8%; 2001 г. – 15,4%) и Франции (1992 г. – 16,1%; 2001 г. – 35,6%).

Используя параметры NCCLS, можно утверждать, что в 1992 г. в этих 6 странах 100% штаммов *H. influenzae* были чувствительны к азитромицину; восприимчивость к данному препарату превысила 99,0% в 2001 г. Однако при использовании критериев, рассчитанных на основе ФК/ФД-параметров (пограничная концентрация ≤0,12 мг/л), было отмечено, что в 5 из 6 стран как в 1992 г., так и в 2001 г. восприимчивость была <2,0%. Согласно ФК/ФД-параметрам в Великобритании 2,9% изолятов, собранных в 2001 г., оказались чувствительными к азитромицину. В одной из 6 стран с 1992 по 2001 год существенного уменьшения в распространенности штаммов *H. influenzae*, чувствительных к офлоксацину, отмечено не было. Процент *H. influenzae*, чувствительных к триметоприму/сульфаметоксазолу, снизился в 2001 г. по сравнению с 1992 г. во всех этих странах,

за исключением Франции, с наибольшим снижением восприимчивости в Германии (1992 г. – 89,8%, 2001 г. – 67,7%) и США (1992 г. – 97,4%, 2001 г. – 77,7%).

Поскольку критерии NCCLS для доксициклина в отношении *H. influenzae* отсутствуют, для оценки восприимчивости использовалась пограничная концентрация, рассчитанная по ФК/ФД-параметрам (0,25 мг/л). Процент *H. influenzae*, чувствительных к доксициклину, снизился в 2001 г. по сравнению с 1992 г. во всех 6 странах.

Среди 7 стран, которые присоединились к Alexander Project в 1996 г., в Гонконге, Саудовской Аравии и Бельгии распространенность штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы, превысила 20% в первый год исследования. Среди этих 3 стран только в Саудовской Аравии в 2001 г. было отмечено увеличение распространенности β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* по сравнению с 1996 г.

В 1996 г. в Мексике сбор изолятов *H. influenzae* не проводился. В остальных 6 странах, которые присоединились к Alexander Project в 1996 г., с использованием критериев NCCLS было показано отсутствие снижения чувствительности *H. influenzae* к азитромицину и офлоксацину за период 1996–2001 гг. Использование пограничной концентрации (≤0,12 мг/л) выявило, что менее 1,0% штаммов *H. influenzae* в любой из этих 6 стран были чувствительны к азитромицину. Чувствительность *H. influenzae* к триметоприму/сульфаметоксазолу снизилась во всех 6 странах в 2001 г. по сравнению с 1996 г. с наибольшим снижением в Саудовской Аравии (в 1992 г. – 70,9%; в 2001 г. – 34,6%) и Южной Африке (1992 г. – 87,7%; 2001 г. – 49,5%). Чувствительность *H. influenzae* к доксициклину, основанная на ФК/ФД-параметрах, снизилась во всех 6 странах в 2001 г. по сравнению с 1996 г.

M. catarrhalis

В 2001 г. изоляты *M. catarrhalis* были собраны во Франции, Германии, Великобритании, Польше и Гонконге. Во Франции, Великобритании и Гонконге 100% штаммов *M. catarrhalis* продуцировали β-лактамазы, в Германии – 88,9% в Польше – 90,9%. Во Франции, Гонконге и Польше 100% штаммов *M. catarrhalis* были чувствительны к офлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу. В Германии и Великобритании для достоверной оценки восприимчивости было собрано недостаточное количество изолятов.

Alexander Project: выводы

За 10 лет с момента создания Alexander Project сыграл ведущую роль в международных продольных наблюдательных исследованиях устойчивости к противомикробным препаратам. Использование стандартизированных методов анализа и системы

центральной лаборатории позволило сопоставить данные из нескольких центров и разных стран, а также на глобальном уровне. Проект предоставил ценные данные о тенденциях в распространенности резистентности к противомикробным препаратам в различных странах и регионах. Так как в исследовании собирались данные в течение нескольких лет, стало возможным сравнить тенденции в эволюции резистентности с потреблением противомикробных препаратов. Хотя в большинстве стран участвовал в исследовании только один или два центра, что не может представлять всю страну в целом (особенно в больших странах, таких как Россия), Alexander Project позволяет отслеживать временную распространенность резистентности в каждом центре. Изоляты, собранные в рамках проекта, также использовались для оценки механизмов, приводящих к резистентности к противомикробным препаратам, в частности резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к β-лактамам и макролидам. Применение ФК/ФД-параметров для анализа распределения МПК позволило оценивать восприимчивость изолятов с использованием пограничных концентраций.

Целью Alexander Project было создание большой базы данных о распространенности резистентности основных внебольничных респираторных патогенов. В дополнение к результатам, которые были опубликованы в ходе проекта, данные об изолятах, полученные в исследовании, стали доступными для общественности, что позволит облегчить проведение дальнейших исследований. Это первое глобальное наблюдательное исследование, в котором изоляты официально стали доступными для массового использования. Более 80 публикаций и презентаций на основе данных проекта демонстрируют тенденции в развитии и распространенности резистентности, а также во многих других областях. Это говорит о том, что Alexander Project был действительно весьма успешным проектом.

В 2002 г. Alexander Project заменен на Alexander Network. Alexander Network, как и Alexander Project, по-прежнему обеспечивает интегрированный источник качественных данных, полученных в наблюдательных исследованиях по всему миру. Данные Alexander Network общедоступны и представлены на веб-сайте www.alexandernetwork.com [15].

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Печатается при поддержке «ГлаксосмитКляйн»
AGMT/10/UA/14.10.2010/4029

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56
Suppl. S2, ii3–ii21

Перевела с англ. Ольга Татаренко

// Биографическая справка //



Энтони Уайт – микробиолог с 30-летним опытом работы в области антибактериальных препаратов. В 1976 г. доктор Э. Уайт

присоединился к исследовательской команде Beecham Pharmaceuticals Research, где работал над амоксициллином/клавуланатом, его микробиологической активностью, разработкой кинетических моделей in vitro для этого препарата и других антибиотиков компании Beecham.

С 1986 г. Э. Уайт руководил работой над новыми антибактериальными препаратами, принимал участие в разработке 2-кратного режима дозирования амоксициллина/клавуланата. Начиная с 1995 г. доктор Э. Уайт стал членом команды, ответственной за дифференцирование антибактериальных препаратов в стартовавшем глобальном исследовании Alexander Project. Это исследование не только расширило представления о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков, но и позволило разработать стратегии оптимизации применения амоксициллина/клавуланата с использованием высокодозовых режимов. До 2005 г. Э. Уайт руководил разработкой и публикацией материалов в области антибактериальных препаратов в компании GlaxoSmithKline. За период своей профессиональной деятельности он отвечал за организацию более чем 30 научных симпозиумов и многочисленных заседаний экспертных групп, а также конференций, посвященных рациональному назначению антибактериальных препаратов при лечении внегоспитальных инфекционных заболеваний.

Э. Уайт является автором большого количества научных статей, в том числе посвященных отдельным антибиотикам, исследованию резистентности, действиям фармацевтических компаний в ответ на регуляторные меры по использованию антибиотиков; по этим темам он читал лекции по всему миру. Э. Уайт являлся членом рабочих групп Объединенной Европы и Всемирной организации здравоохранения, разрабатывающих стратегические планы по сдерживанию развития антибиотикорезистентности, и представлял Европейскую (EFPIA) фармацевтическую индустрию (EFPIA).

В настоящее время доктор Э. Уайт является независимым консультантом по разработке антибактериальных препаратов и обмену информацией и членом мониторинговой рабочей группы Британского общества противомикробной химиотерапии (BSAC).

АНОНС

Актуальні питання лікування хворих з інфекційною патологією

3 листопада,
м. Київ

XIII Українська школа з антимікробної хіміотерапії

Місце проведення: Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (вул. М. Амосова, 10)

У рамках конгресу відбудеться сателітний симпозиум компанії «ГлаксосмітКляйн», присвячений розгляду актуальних питань антибіотикотерапії респіраторних інфекцій нижніх дихальних шляхів, на якому з доповіддю «Респіраторні інфекції: лікування в еру антибіотикорезистентності» виступить один з провідних фахівців з мікробіології та антимікробної хіміотерапії, керівник глобального дослідження Alexander Project **Ентоні Уайт**. У заході братимуть участь провідні пульмонологи України.

Школа внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які заплановані на 2010 рік. Участь у роботі школи буде засвідчена відповідним сертифікатом.

Друкується за підтримки компанії «ГлаксосмітКляйн» AGMT/11/UA/15.10.2010/4034