

# АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ ДАЙДЖЕСТ

## Схема на основе рифаксимины/левофлоксацина в качестве антихеликобактерной терапии резерва

**Цель** исследования – оценить эффективность схемы на основе комбинации рифаксимин + левофлоксацин в качестве эрадикационной терапии резерва у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*, не ответивших на стандартные схемы тройной и квадротерапии.

**Методы.** Лечение пациентов осуществляли с августа 2009 по апрель 2011 года. Тройная схема состояла из комбинированной терапии амоксициллином, кларитромицином и пантопразолом на протяжении 1 нед. В случае ее неэффективности применяли квадротерапию, включавшую тетрациклин, метронидазол, висмута дицитрат и лансопразол в течение 1 нед. Схема резерва, применявшаяся в рефрактерных случаях, подразумевала недельный прием рифаксимины 200 мг 3 р/сут, левофлоксацина 500 мг 1 р/сут и лансопразола 15 мг 2 р/сут.

**Результаты.** В целом в исследование включили 482 пациента. При использовании 1-й и 2-й линии терапии (т. е. тройной и квадротерапии) эрадикация достигалась в 58 и 60% случаев соответственно. Схема резерва была назначена 47 из 58 пациентов, не ответивших на квадротерапию, при этом частота эрадикации составила 65%. Кумулятивные показатели эрадикации для трех схем составили 58, 85 и 96% соответственно.

**Выводы.** У пациентов с Нр-инфекцией, не ответивших на 1-ю и 2-ю линии эрадикационной терапии, схема на основе комбинации рифаксимины и левофлоксацина может рассматриваться в качестве эффективной терапии резерва.

Yun S.P., Seon H.G., Ok C.S. et al. Rifaximin Plus Levofloxacin-Based Rescue Regimen for the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut Liver*. 2012; 6 (4): 452-456.

## Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование тройной терапии рабепразолом, амоксициллином и метронидазолом в лечении хеликобактерной инфекции

Тройная схема RAM (R – рабепразол, А – амоксициллин и М – метронидазол) одобрена в Японии в качестве 2-й линии терапии Нр-положительных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. **Цель** исследования – оценить эффективность и безопасность схемы RAM в клинической практике.

**Методы.** В данном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании пациентам с Нр-положительными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе язвенными рубцами), у которых 1-я линия терапии была неэффективной, назначали рабепразол 10 мг, амоксициллин 750 мг и метронидазол 250 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней (всего 14 доз).

**Результаты.** Частота побочных эффектов составила 2,21%. Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 92,8% пациентов. Анализ подгрупп, проведенный для изучения фоновых параметров, потенциально воздействующих на эффективность и безопасность, не выявил факторов, которые оказывали бы влияние на частоту побочных эффектов или эрадикации.

**Выводы.** Высокая частота эрадикации (>90%), достигаемая с помощью схемы RAM у пациентов, не ответивших на 1-ю линию терапии на основе кларитромицина, позволяет рассматривать эту схему как эффективную 2-ю линию терапии хеликобактерной инфекции.

Sugizaki K., Sakata Y., Arai T. et al. A Multicenter Prospective Observational Study of Triple Therapy with Rabeprazole, Amoxicillin and Metronidazole for *Helicobacter pylori* in Japan. *Intern Med*. 2012; 51 (22): 3103-3108.

## Тенденции в использовании антимикробных препаратов у беременных

Накопление знаний в области применения антимикробных средств во время беременности связано с известными трудностями, обусловленными ограничениями клинических испытаний у беременных и недостаточным объемом доказательных данных. Применение антибиотиков широкого спектра ассоциируется с развитием и распространением резистентности бактерий, что является значимой угрозой для здоровья популяции.

**Цель** исследования – описать тенденции в использовании антимикробных препаратов в целом и антибиотиков широкого спектра в частности во время беременности.

**Методы.** На основании Реестра беременных провинции Квебек (Канада) было проанализировано использование антибиотиков беременными на протяжении 5-летнего периода (с января 1998 по декабрь 2002 года).

**Результаты.** Применение всех антибактериальных средств и, в частности, антибиотиков широкого спектра с каждым годом сокращалось ( $p < 0,05$  для тренда). В то же время отмечена тенденция к увеличению использования во время беременности макролидов, хинолонов, тетрациклинов, уросептиков и противогрибковых средств. Частота применения пенициллинов и сульфонамидов снижалась. Наиболее выраженное повышение использования беременными зарегистрировано для азитромицина – этот препарат составил 0,04% всех назначений антимикробных средств в 1998 г. и 10,16% – в 2002 г.

**Выводы.** За исследованный период отмечается положительная тенденция к уменьшению применения антибиотиков широкого спектра у беременных, что соответствует современным рекомендациям.

Santos F., Sheehy O., Perreault S. et al. Trends in Anti-infective Drugs Use in Pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012; 19 (3): e460-465.

## Минимальные подавляющие и мутантпредотвращающие концентрации азитромицина, кларитромицина и эритромицина для клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae*

В предыдущих работах была установлена более высокая распространенность макролид/азалидрезистентности в провинциях Канады, в которых азитромицин применяется

как основной препарат для лечения инфекции *S. pneumoniae*, по сравнению с таковой в провинциях, где по этому показанию чаще используется кларитромицин.

**Цель** исследования – проверить гипотезу «окна» селекции мутантных штаммов, в соответствии с которой отношение сывороточной концентрации препарата ( $AUC_{24}$ ) к мутантпредотвращающей концентрации (МупК) для кларитромицина выше, чем для азитромицина.

**Методы.** Минимальные подавляющие концентрации (МПК) и МупК азитромицина, кларитромицина и эритромицина определены методом дисков для 191 пенициллин/макролидчувствительных изолятов *S. pneumoniae*.

**Результаты.** Показатели МПК<sub>50/90</sub> и МупК<sub>50/90</sub> составили: для азитромицина – 0,13/0,25 и 1/4 мг/л; кларитромицина – 0,031/0,063 и 0,13/0,5 мг/л; эритромицина – 0,063/0,13 и 0,25/2 мг/л соответственно. На основании опубликованных фармакокинетических значений было рассчитано, что  $AUC_{24}$ /МупК<sub>90</sub> для азитромицина равнялось 0,85, кларитромицина – 96, эритромицина в виде основания и эстолатовой соли – 4 и 10 соответственно. Следовательно,  $AUC_{24}$ /МупК<sub>90</sub> для кларитромицина примерно в 50 раз больше, чем для азитромицина.

**Выводы.** Увеличение распространенности азитромицинрезистентности по крайней мере частично может быть обусловлено низким значением  $AUC_{24}$ /МупК<sub>90</sub> и/или временем, на протяжении которого концентрация препарата превышает МупК, так как в более ранних исследованиях было установлено, что количество назначений этих препаратов на 1 человека в исследованных географических регионах не различается.

Metzler K., Drlca K., Blondeau J.M. Minimal inhibitory and mutant prevention concentrations of azithromycin, clarithromycin and erythromycin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. Опубликовано онлайн 20 ноября 2012 г.

## Рандомизированное исследование тигециклина vs ампициллина/сульбактама vs амоксициллина/клавуланата в лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ) часто требуют госпитализации пациента и ассоциируются с высокими показателями заболеваемости и смертности.

**Методы.** В настоящем исследовании IIIb/IV фазы пациентов с ОИКМТ (n=531) рандомизировали для получения тигециклина (стартовая доза 100 мг, затем 50 мг в/в каждые 12 ч), ампициллина/сульбактама 1,5-3 г в/в каждые 6 ч или амоксициллина/клавуланата 1,2 г в/в каждые 6-8 ч. В случае выявления метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) или при подозрении на его наличие в первые 72 ч после включения в исследование по усмотрению лечащего врача дополнительно мог быть назначен ванкомицин. Первичной конечной точкой был клинический ответ. Кроме того, оценивали микробиологический ответ и безопасность.

**Результаты.** Клинический ответ был достигнут у 77,5% пациентов группы тигециклина и у 77,6% больных, которые получили препараты сравнения, микробиологический ответ (эрадикация возбудителя) – у 79,2 и 76,8% пациентов соответственно. Тошнота, рвота и диарея чаще отмечались в группе тигециклина.

**Выводы.** У пациентов с ОИКМТ тигециклин продемонстрировал высокую эффективность и в целом хорошо переносился.

Matthews P., Alpert M., Rahav G. et al. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Int J Antimicrob Agents*. BMC Infect Dis. 2012; 12 (1): 297.

## Рандомизированное клиническое исследование моксифлоксацина vs эртапенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях

Антибиотикотерапия при осложненных интраабдоминальных инфекциях (ОИАИ) должна обеспечивать покрытие широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. **Целью** исследования PROMISE было сравнить клиническую и бактериологическую эффективность и безопасность моксифлоксацина и эртапенема в лечении ОИАИ.

**Методы.** Данное рандомизированное проспективное с двойным плацебо-контролем двойное слепое многоцентровое исследование имело дизайн, позволявший установить по крайней мере не меньшую эффективность моксифлоксацина по сравнению с эртапенемом. Эффективность и безопасность ежедневного на протяжении 5-14 дней внутривенного введения моксифлоксацина (400 мг) или эртапенема (1 г) изучали у пациентов с ОИАИ, нуждавшихся в хирургическом лечении и парентеральной антибиотикотерапии. Первичной и вторичной конечными точками служил соответственно клинический и бактериологический ответ через 21-28 дней после завершения терапии.

**Результаты.** Из 830 пролеченных пациентов в статистический анализ включили 699 больных. По клиническому ответу моксифлоксацин как минимум не уступал эртапенему (89,5 vs 93,4% соответственно). Бактериологический ответ был достигнут у 86,5% пациентов группы моксифлоксацина и у 90,2% больных, получавших эртапенем. По частоте изолятов того или иного микроорганизма группы статистически не различались. Неблагоприятные события (НС) регистрировались чаще при лечении моксифлоксацином по сравнению с эртапенемом ( $p=0,039$ ), однако частота НС, связанных с лекарственной терапией, в обеих группах была одинаковой ( $p=1,0$ ). Наиболее частыми НС, наблюдавшимися при лечении как моксифлоксацином, так и эртапенемом, были инфекции раны, тошнота и повышение уровня липазы.

**Выводы.** Результаты исследования показали, что моксифлоксацин является высокоэффективным альтернативным препаратом в лечении широкого спектра легких и умеренно тяжелых ОИАИ.

De Waele J.J., Tellado J.M., Alder J. et al. Randomised clinical trial of moxifloxacin versus ertapenem in complicated intra-abdominal infections: results of the PROMISE study. *Int J Antimicrob Agents*. Опубликовано онлайн 12 ноября 2012 г.

Подготовил Алексей Терещенко