

Сучасні можливості підвищення ефективності цефалоспоринів при лікуванні пневмонії

Від дня відкриття пеніциліну минуло менше 100 років, а ми вже не уявляємо медицину без антибіотиків. Завдяки їм покращилися якість і тривалість життя людей, істотно знизилася смертність від інфекційних захворювань. Однак уже через 3 роки промислового виробництва пеніциліну з'явилися перші повідомлення про стійкість до антибіотиків, а в 1953 р. виникла епідемія дизентерії з множинною лікарською резистентністю. Антибіотикорезистентність зростає прискореними темпами: минає лише кілька років між синтезом нових антибіотиків і розвитком нечутливості до них. Це спричиняє зростання захворюваності та смертності, призводить до збільшення економічних витрат і обмежує можливості лікаря у терапії інфекційних захворювань. На вирішенні цього питання зосереджені зусилля мікробіологів, дослідників-клініцистів, а також фахівців у галузі організації охорони здоров'я.

У повсякденній клінічній практиці лікар будь-якого фаху стикається з труднощами лікування інфекційно-запальних захворювань, викликаних полірезистентними штамми мікроорганізмів. Одним із таких захворювань є негоспітальна пневмонія (НП) – значно поширений і потенційно загрозливий для життя стан. Захворюваність на НП у розвинених країнах становить у середньому 10-12%, варіюючи залежно від віку, статі та соціально-економічних умов досліджуваної популяції [1-4]. Це захворювання є основною причиною смерті від інфекційних захворювань у розвинених країнах, і така статистика не змінюється протягом багатьох років [5, 6].

Серед антибіотиків, що застосовуються нині у клінічній практиці для лікування пацієнтів із пневмонією, одну з провідних позицій посідають цефалоспоринони. Це пов'язано з багатьма властивостями препаратів цієї групи: широким спектром антимікробної дії, невеликою частотою резистентності мікроорганізмів, стійкістю до дії β-лактамаз багатьох мікроорганізмів, доброю переносимістю, низькою частотою побічних ефектів, простотою дозування та зручністю застосування.

У клінічну практику ці антибіотики впроваджені понад півстоліття тому. «Народження» цефалоспоринів пов'язане з роботами Г. Brotzu, якому в 1945 р. вдалося виділити гриб *Cephalosporium acremonium* (нині – *Acremonium chrysogenum*), що проявляв виражену антибактеріальну активність проти грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Надалі роботами групами Н. Florey і Е.Р. Abraham від 1955 по 1962 рік з продуктів обміну *C. acremonium* була виділена бактерицидна субстанція – цефалоспорин С. Вона стала первинною речовиною для отримання 7-аміноцефалоспоринової кислоти – структурної основи цефалоспоринів. Антибактеріальна активність препаратів цієї групи, як і інших β-лактамів, зумовлена гальмуванням синтезу пептидоглікану – структурної основи мікробної клітини [7].

На початку 1980-х років у клінічну практику були введені цефалоспоринони III покоління, які зарекомендували себе як потужні антибактеріальні препарати в лікуванні багатьох тяжких інфекцій.

Відповідно до чинного сьогодні в Україні «Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію», цефалоспоринони для парентерального введення є препаратами вибору для лікування пацієнтів з НП III та IV групи, що представлено в таблиці.

Ефективність зазначених препаратів є життєво необхідною, оскільки пацієнти, яким вони емпірично призначаються, мають середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання і, відповідно, гірший прогноз. У такому разі питання антибіотикорезистентності постає особливо гостро.

Деякі дослідники повідомляють про зниження чутливості мікроорганізмів до цефалоспоринонів III покоління. Так, Lee та співавт. у своєму епідеміологічному дослідженні показали значне зростання антибіотикорезистентності до цефалоспоринонів серед грамнегативних бактерій, зокрема *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, у 2009 р. порівняно з 2005 р. (10,6 проти 4,3% відповідно), що підтверджують дані Park і співавт. (10,2% у 2010 р. проти 1,2% у 2005 р.) [9, 10].

Стойкість до цефалоспоринонів формується за рахунок продукції мікробними клітинами β-лактамаз. Сьогодні відомо понад 300 різновидів цих ферментів, найбільшу загрозу з яких становлять β-лактамази розширеного спектра (БЛРС), що руйнують майже всі цефалоспоринони. З метою подолання стійкості мікроорганізмів запропоновано комбінувати антибіотики зі специфічними інгібіторами β-лактамаз [7].

Одним з інгібіторів β-лактамаз є сульбактам (рис.). Сульбактам має власну антибактеріальну активність, переважно проти *Acinetobacter spp.*, частини роду *Bacteroides*, а також *Neisseria gonorrhoeae* [14, 15]. Як і інші

інгібітори β-лактамаз, він проникає у бактеріальну клітину та викликає інактивацію ферментів бактерій шляхом утворення незворотного зв'язку з β-лактамазами. Це призводить до ацетилювання і подальшого гідролізу утвореного комплексу, дозволяючи антибіотику досягти своєї мішені в бактеріальній клітині [13]. Сульбактам інгібує переважно хромосомальні β-лактамази класів А, С та частково D. Він пригнічує ферменти грамнегативних бактерій – *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, *E. coli*, а також інгібує β-лактамази *S. aureus* [15]. Сульбактам проявляє вищу стійкість до зміни рН розчину, що означає вищу здатність проникати у тканини при інфекційному процесі, під час якого відбуваються значні зміни кислотності середовища [16].

Перевага комбінації цефалоспоринонів з сульбактамом полягає в розширенні антимікробного спектра за рахунок грамнегативних бактерій і додатковій активності проти госпітальних штамів *Acinetobacter* (44%) та анаеробів, зокрема *B. fragilis* (90-100%) [11].

У дослідженні Ronald N. Jones та співавт. додавання сульбактаму до цефоперазону сприяло розширенню спектра антимікробної активності in vitro, головним чином серед *Enterobacteriaceae* і *Bacteroides*.

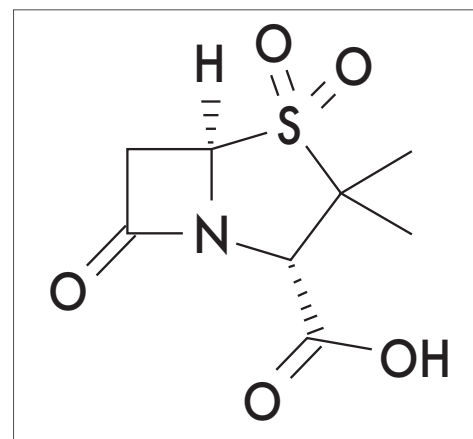


Рис. Хімічна структура молекули сульбактаму

Концентрація сульбактаму 2,0 мкг/мл робила чутливими 22 з 63 резистентних до цефоперазону (мінімальна інгібуюча концентрація – МІК – 64 мкг/мл) штамів *E. coli* [12].

Подібні результати були отримані Н.М. Wexler та співавт. За їх даними, сульбактам як монопрепарат був активний проти 87-90% грамнегативних анаеробів (МІК 32 мкг/мл). Комбінація сульбактам/цефоперазон була ефективною проти представників майже усієї групи *B. fragilis* та *Fusobacterium spp.*, тоді як цефоперазон як монотерапія не проявляв такої активності [17].

Козлов і співавт. у своєму дослідженні оцінювали ефективність комбінації цефтріаксон/сульбактам проти 528 штамів представників родини *Enterobacteriaceae*, які продукують різні види БЛРС. Згідно з отриманими даними, протестовані мікроорганізми виявилися чутливими до цефтріаксону в 16,3% випадків, тоді як чутливість до комбінації цефтріаксону і сульбактаму становила 82,9% [18].

Ефективність і безпека комбінації сульбактаму з цефалоспоринонами III покоління також підтверджені результатами клінічних досліджень. У багатоцентровому відкритому контрольованому дослідженні, в якому взяла участь 285 пацієнтів з ізолюваними штамми бактерій, резистентних до цефтріаксону та цефоперазону, додавання сульбактаму достовірно підвищило ефективність терапії. Частота повного вилікування та ефективності становили 39,55 та 85,07% у групі цефтріаксон/сульбактам і 36,43 та 79,84% у групі цефоперазон/сульбактам; частота ерадикації збудника дорівнювала 83,58 і 83,72%, а частота несприятливих подій – 7,48 і 7,80% відповідно [19].

Окрім того, були підтверджені ефективність і безпека цефтріаксону/сульбактаму у складі комбінованої терапії з динатрію едетатом або динатрію едетатом/колістином у пацієнтів похилого віку з внутрішньолікарняною та вентиляторною пневмонією, що становить альтернативу карбапенемам при емпіричному виборі препаратів для лікування нозокоміальних інфекцій, викликаних резистентними збудниками.

На фармакологічному ринку України комбінація цефалоспоринонів та інгібітора β-лактамаз представлена препаратами Цефтракам (цефтріаксон 1000 мг, сульбактам 500 мг) і Цефопектам (цефоперазон 1 г і сульбактам 1 г). Комбінація сульбактаму та цефтріаксону в препараті Цефтракам проявляє активність проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефтріаксону, а саме грампозитивних і грамнегативних бактерій та анаеробних патогенів. Крім того, препарат активний проти мікроорганізмів, стійких до пеніцилінів, цефалоспоринонів перших поколінь, аміноглікозидів.

Цефопектам проявляє активність проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону, а саме грампозитивних і грамнегативних бактерій, особливо *Pseudomonas aeruginosa* й анаеробних мікроорганізмів. При цьому спостерігається синергізм дії компонентів: зниження приблизно в 4 рази МІК комбінації порівняно з такими для кожного компонента окремо [11].

Таким чином, Цефтракам і Цефопектам можна використовувати як препарати вибору при лікуванні пацієнтів із пневмонією, які потребують ін'єкційного введення цефалоспоринонів і мають високий ризик ускладнень у зв'язку з коморбідною патологією та ймовірністю резистентності збудників до антибіотиків.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I (НП з легким перебігом в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксцилін або макролід	Пероральний прийом: 1. Макролід або доксицилін, або фторхінолон III-IV покоління за неефективності амінопеніциліну 2. Амінопеніцилін або фторхінолон III-IV покоління за неефективності макроліда
II (НП з легким перебігом в осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , родина <i>Enterobacteriaceae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксцилін / клавуланова кислота або цефуроксиму аксетил	Пероральний прийом: додати до β-лактама макролід або монотерапія фторхінолоном III-IV покоління
III (госпіталізовані у терапевтичне відділення із середньотяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипичні збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	Амінопеніцилін, переважно захищений (в/м, в/в) + макролід (перорально) або цефалоспорин III покоління (в/м, в/в) + макролід (перорально)	
IV (госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії з тяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , респіраторні віруси, полімікробні асоціації	Внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід, або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід, або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) + макролід	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III-IV покоління + β-лактам
		У разі припущення інфікування <i>P. aeruginosa</i> – внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III-IV покоління (активний проти синьогнійної палички) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутрішньовенне застосування: карбапенем (іміпенем, або меропенем, або доріпенем) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)

