

Ванкомицин в терапии инфекционных осложнений у больных хирургических и ортопедо-травматологических отделений

По данным литературы, частота послеоперационных инфекционных осложнений варьирует в пределах 2-10%, однако некоторые авторы отмечают, что этот показатель в ряде клиник может достигать 30% (Б.С. Брискин, 2000). Чаще всего отмечаются так называемые инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), то есть любые клинически распознаваемые инфекции, поражающие органы и ткани организма человека, затронутые в ходе хирургической операции, и возникающие именно в связи с хирургическим вмешательством (классифицируются по локализации инфекционного процесса как поверхностные, глубокие и инфекции органа/полости). Кроме того, у пациентов, перенесших серьезные оперативные вмешательства или тяжелые травмы, может развиться нозокомиальная, в частности ИВЛ-ассоциированная, пневмония. У части больных хирургического и ортопедо-травматологического профиля могут иметь место и катетерассоциированные инфекции. Развитие инфекционных осложнений существенно отягощает течение основного заболевания или послеоперационного периода, увеличивает время пребывания больного в стационаре, иногда требует проведения повторной операции, повышает стоимость лечения, негативно сказывается на сроках восстановления трудоспособности оперированных больных, нередко приводит к летальному исходу.

Одним из наиболее частых возбудителей инфекционных осложнений в хирургии, интенсивной терапии, ортопедии и травматологии наряду с грамотрицательными микроорганизмами (энтеробактериями, синегнойной палочкой и др.) является золотистый стафилококк, в частности его метициллинрезистентные штаммы (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). По данным Национальной системы по наблюдению за нозокомиальными инфекциями (CDC's National Nosocomial Infections Surveillance System, NNIS) в 1999 году *S. aureus* был причиной развития 12% всех нозокомиальных инфекций, 19% послеоперационных раневых инфекций (поверхностных ИОХВ), 16% ангиогенных (катетерассоциированных) инфекций, 20% нозокомиальных пневмоний. При обнаружении или подозрении на инфекцию, вызванную MRSA, в госпитальных условиях средствами выбора являются гликопептидные антибиотики, в первую очередь ванкомицин.

Роль MRSA в развитии инфекционных осложнений у больных хирургического и ортопедо-травматологического профиля

Первые сообщения о выявлении штаммов *S. aureus*, резистентных к пенициллину, появились уже через несколько лет после его внедрения в клиническую практику. Сегодня около 70% вне- и более 95% внутригоспитальных штаммов золотистого стафилококка вырабатывают β-лактамазы, разрушающие природные и большинство полусинтетических пенициллинов. Появление полусинтетических антистафилококковых пенициллинов, таких как метициллин и оксациллин, позволило эффективно лечить инфекции, вызванные пенициллинрезистентными штаммами *S. aureus*, но высокая чувствительность этого микроорганизма к указанным препаратам сохранялась недолго. Уже через год после введения в клиническую практику метициллина (в 1961 г.) появились первые сообщения о штаммах *S. aureus*, устойчивых ко всем β-лактамам, включая метициллин и оксациллин. Механизм резистентности *S. aureus* к метициллину отличается от механизма устойчивости к бензилпенициллину и связан с модификацией пенициллинсвязывающего белка (ПСБ 2a).

К сожалению, в течение последних десятилетий резистентные штаммы стафилококков, в том числе MRSA, получают все большее распространение во всем мире. Сегодня MRSA считается основным возбудителем госпитальных инфекций. По данным NNIS, распространенность MRSA среди всех штаммов *S. aureus* в 1975 г. составляла 2,4%, в 1989 г. — 30%, в 1996 г. — 36%, в 1997 г. — 40%. В 2004 г., по данным J.M. Streit et al., MRSA составляли уже более 50% всех госпитальных

штаммов *S. aureus*. Имеются также отдельные сообщения о более высоких показателях распространенности MRSA. Например, в многоцентровом рандомизированном исследовании по сравнению эффективности линезолида и ванкомицина в лечении инфекций, вызванных MRSA, проведенном в 104 центрах Северной Америки, Европы, Латинской Америки и Азии (1998-1999 гг.), распространенность MRSA составила 93% (224 штамма из 242) (D.L. Stevens et al., 2002). В ряде центров, принимавших участие в многоцентровом исследовании эпидемиологии антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *S. aureus* в России, доля MRSA приблизилась к 90% (А.В. Дехнич и соавт., 2002).

Важной особенностью MRSA является высокая частота ассоциированной устойчивости к антибиотикам других групп (аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, линкозамидам, фторхинолонам). По данным европейского исследования SENTRY (2001), в ходе которого была изучена чувствительность 3051 штамма *S. aureus*, выделенного из различных экоотопов у пациентов 25 университетских клиник, частота MRSA составила 25%, при этом 87% из них были мультирезистентными (устойчивыми к 5 и более классам антимикробных препаратов). В то же время среди чувствительных к метициллину штаммов распространенность мультирезистентных штаммов составила всего 2%. В ходе исследования SENTRY не были обнаружены штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину и линезолиду.

В отделениях хирургического и ортопедо-травматологического профиля, а также отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) *S. aureus* является одним из основных возбудителей инфекционных осложнений у больных, при этом распространенность MRSA в этих отделениях еще выше, чем в стационаре в целом.

Так, в исследовании, проведенном на двух клинических базах кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ в 2002-2005 гг., установлено, что *S. aureus* является наиболее частым возбудителем нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ хирургического и травматологического профиля. *S. aureus* был выделен у 16,4% больных с нозокомиальной пневмонией и у 17,8% больных с раневой инфекцией. Свыше 70% случаев ангиогенного инфицирования у хирургических больных приходилось на долю золотистого стафилококка. При этом частота выделения метициллин/оксациллинрезистентных штаммов среди всех штаммов золотистого стафилококка составляла 86-94% (Б.Р. Гельфанд и соавт., 2006).

По данным российского многоцентрового проспективного исследования,

проведенного в 2000-2001 гг., MRSA выявляли у 10,9% пациентов хирургических отделений. Еще выше этот показатель был в отделениях ортопедии и травматологии — 42,1%, ОРИТ — 54,8% и ожоговых отделениях — 77,5% (А.В. Дехнич и соавт., 2002).

В исследовании, представленном I. Eleftheriadou et al. (2010), частота выделения MRSA у пациентов с инфекционными осложнениями синдрома диабетической стопы составляла 15-30%.

По данным исследователей из Великобритании, в госпитале г. Rochester с 2004 по 2007 год отмечалась высокая частота послеоперационных раневых инфекций, вызванных MRSA, после проведения кардиоторакальных хирургических вмешательств. Доля MRSA среди всех возбудителей ИОХВ в этот период постоянно увеличивалась и достигла 54% (E.E. Walsh et al., 2001).

В 2010 г. были представлены результаты украинского исследования чувствительности к антибиотикам нозокомиальных штаммов *S. aureus* (n=23 292), выделенных у пациентов 97 хирургических отделений (В.Ф. Мариевский и соавт.). По данным отечественных исследователей, доля MRSA в разных стационарах варьировала от 10,8 до 84,1% и в среднем составила 53,8%.

В настоящее время установлены факторы, которые повышают риск развития инфекции, вызванной MRSA, у хирургических больных. К ним относят возраст ≥70 лет; длительность операции ≥4 ч; послеоперационная антибиотикотерапия >1 дня; длительное пребывание в ОРИТ; использование дренажей >1 дня.

Ванкомицин — препарат первого выбора при инфекциях, вызванных MRSA

Ванкомицин — природный трициклический гликопептидный антибиотик, который был выделен в 1950-х годах, когда в связи с катастрофическим ростом резистентности *S. aureus* к пенициллину предприняли широкомасштабный поиск нового высокоактивного антистафилококкового препарата. Активный компонент, полученный путем ферментации актиномицеты *Nocardia orientalis*, позднее переименованной в *Amycolatopsis orientalis*, оказался активным в отношении *S. aureus* и других грамположительных бактерий. Международное непатентованное название «ванкомицин» происходит от английского глагола *vanquish*, что означает «побеждать», «покорять».

С 1958 г. ванкомицин стали широко использовать во всем мире, однако через 2-3 года в распоряжение врачей поступил метициллин, а затем цефалоспорины и линкомицин. Это привело к резкому сокращению применения ванкомицина. В течение последующих двадцати лет этот препарат применяли в основном для лечения стафилококковых инфекций

у больных с тяжелыми аллергическими реакциями на пенициллин. Интерес клиницистов к гликопептидным антибиотикам, и в первую очередь к ванкомицину, вновь появился в 80-х годах XX столетия в связи с ростом резистентности грамположительной флоры к метициллину и другим β-лактамам. Ванкомицин продемонстрировал высокую активность в отношении MRSA, что объясняется принципиально разными механизмами действия гликопептидов и β-лактамов.

Гликопептиды нарушают вторую стадию синтеза основного компонента клеточной стенки грамположительных возбудителей — пептидогликана путем связывания с его предшественником дисахарид-пентапептидом. Гибель клетки происходит в результате активации гидролитических ферментов клеточной стенки в ответ на ингибирование синтеза пептидогликана. Таким образом, наличие у MRSA дополнительного ПСБ 2a не сказывается на активности гликопептидов. Кроме того, гликопептиды нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны бактериальной клетки и синтез РНК на уровне рибосом.

Гликопептиды обладают активностью в отношении многих грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов:

- коагулазоположительных (*S. aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus*) и коагулазоотрицательных стафилококков (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* и др.), включая метициллинрезистентные штаммы;
- стрептококков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*), включая штаммы, резистентные к пенициллину;
- энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*).

На энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые зеленящие стрептококки гликопептиды воздействуют бактериостатически, на другие микроорганизмы оказывают бактерицидное действие. Препарат не активен *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, грибов и микобактерий.

До настоящего времени не наблюдали перекрестной резистентности микроорганизмов к ванкомицину и другим антибиотикам. До 90-х годов прошлого столетия даже во время длительных курсов терапии ванкомицином не отмечали развития устойчивости первично чувствительных к этому антибиотику возбудителей (G.L. Cooper, D.B. Given, 1991). Начиная со второй половины 90-х годов XX столетия появилось несколько сообщений о единичных случаях выделения штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к гликопептидам. Сегодня эти штаммы называют *vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA), поскольку чувствительность к ванкомицину у них присутствует, но является промежуточной (МПК 8-16 мкг/л). В 2002 г. сообщили о выделении в США двух штаммов с высоким уровнем резистентности к ванкомицину (VMRSA; МПК >128 мкг/мл). Тем не менее следует отметить, что клиническая значимость VISA и VMRSA очень незначительна. По данным А.В. Дехнич и соавт., в 2002 г. доля стафилококков с МПК ванкомицина 4 мкг/мл составляла лишь 0,1%. В 2005 г., как отмечают Б.Р. Гельфанд и соавт., чувствительность штаммов MRSA к ванкомицину оставалась очень высокой (100%).

Активностью в отношении MRSA обладают и более новые антибиотики других групп, в частности хинупристин/далфопристин и линезолид, одобренные для клинического использования в конце 1990-х годов. Однако эти препараты не смогли полностью заменить гликопептиды, так как они не лишены существенных недостатков. Оба указанных антибиотика дороги и вызывают редкие, но потенциально

опасные побочные эффекты (F. Van Bambeke et al., 2004). Так, при длительном применении линезолида могут развиваться серьезные гематологические реакции, а хину-пристин/дальфопристин вызывает тромбоз, флебит, артралгии и/или миалгии, вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия. Кроме того, уже описаны случаи резистентности микроорганизмов к этим препаратам, в том числе *S. aureus* (S.L. Gerson et al., 2002; G.M. Eliopoulos, 2003; E. Rubinstein et al., 1999; P.K. Linden, 2002; F. Van Bambeke et al., 2004).

Российскими авторами за период с 1995 по 2005 год накоплен немалый клинический опыт применения ванкомицина для лечения тяжелых инфекций, вызванных MRSA, у больных хирургического стационара (Б.Р. Гельфанд и соавт., 2006). Учитывая тот факт, что при нозокомиальных инфекциях у пациентов хирургических отделений этиологическое значение имеют как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, ванкомицин применяли в комбинации с β -лактамами (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы) или фторхинолонами. По показаниям в схему антимикробной терапии включали антианаэробные и противогрибковые препараты. Благоприятный клинический эффект (выздоровление, улучшение состояния) наблюдали в 71,2% случаев, что является очень хорошим показателем для пациентов ОРИТ хирургического профиля с нозокомиальной инфекцией. При этом отмечена хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности ванкомицина. Повышение уровня остаточного азота и олигурию во время его применения наблюдали у 5% пациентов, причем это объяснялось, скорее, прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне основного заболевания, а не нефротоксичностью гликопептида. Снижение слуха не было

отмечено ни у одного из наших больных. У троих пациентов наблюдали покраснение лица и шеи без нарушений гемодинамики. Эти явления полностью купировались после прекращения введения препарата.

В последние годы доминирующей стратегией в лечении и профилактике нозокомиальных инфекций у пациентов в тяжелом и критическом состоянии является так называемая деэскалационная антибиотикотерапия. Учитывая ведущую роль MRSA в этиологии нозокомиальной инфекции, в схему деэскалационной терапии следует включать препараты, активные в отношении MRSA. А.И. Ярошецкий и соавт. (2004) оценили частоту развития нозокомиальной инфекции, летальность и длительность лечения в ОРИТ у выживших больных с тяжелой травмой и оценкой по APACHE II в день поступления более 15 баллов при применении у них разных схем антибиотикотерапии. Пациентам первой группы (n=16) проводили стартовую антибактериальную терапию по деэскалационной схеме меропенемом в сочетании с ванкомицином. Больные контрольной группы (n=22) получали стартовую антибиотикотерапию цефалоспорином III поколения или фторхинолоном с последующей коррекцией режима в соответствии с данными микробиологического исследования. Летальность в группе меропенема + ванкомицин составила 6,25%, тогда как в контрольной группе — 50%. Частота развития инфекционных осложнений (нозокомиальная пневмония, в том числе связанная с проведением искусственной вентиляции легких, менингит) составила 31,25% у больных, принимавших меропенем + ванкомицин и 91% — в контрольной группе. Длительность лечения в ОРИТ выживших пациентов составила 19,42 дня в группе деэскалационной антибиотикотерапии и 25,54 дня в контрольной группе. Все

различия статистически достоверны. Авторы сделали вывод о том, что высокая частота и тяжесть нозокомиальных инфекций, вызванных госпитальными мультирезистентными микроорганизмами, требует проведения эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой травмой в режиме деэскалации препаратами с доказанной эффективностью, одним из которых является ванкомицин.

Показания к назначению ванкомицина и особенности его применения

Ванкомицин рекомендуется применять в следующих клинических ситуациях (С.В. Яковлев, 2003):

- документированная инфекция различной локализации, вызванная MRSA (пневмония, инфекция кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, костей и суставов, перитонит, инфекционный эндокардит, сепсис);
- инфекции различной локализации, вызванные чувствительными к метициллину штаммами *S. aureus*, при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином;
- тяжелые инфекции, вызванные чувствительными штаммами *E. faecium*, *E. faecalis*, *C. jeikeium*;
- инфекционный эндокардит, вызванный *S. viridans* и *S. bovis* (при аллергии к β -лактамам антибиотикам);
- в качестве средства эмпирической терапии жизнеугрожающих инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию;
- инфекционный эндокардит трикуспидального или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);
- катетерассоциированный сепсис;
- посттравматический или послеоперационный менингит;
- перитонит при перитонеальном диализе;
- фебрильная нейтропения;

• периоперационная профилактика в сердечно-сосудистой хирургии в стационарах с высокой распространенностью MRSA (>15%);

• псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*.

Ванкомицин вводят только внутривенно капельно со скоростью не более 10 мг/мин, при длительности инфузии не менее 60 мин. Взрослым пациентам препарат назначают по 500 мг каждые 6 ч или по 1000 мг каждые 12 ч (30 мг/кг/сут). Больным с нарушенной функцией почек необходимо индивидуально подбирать дозу ванкомицина в зависимости от показателя клиренса креатинина.

Выводы

В настоящее время отмечается все более широкое распространение, а в некоторых странах и отдельных стационарах даже преобладание метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* среди возбудителей нозокомиальных инфекций. Арсенал антибактериальных препаратов, высокоактивных в отношении MRSA, на сегодняшний день ограничивается гликопептидами, оксазолидинонами и стрептограминами. Из перечисленных препаратов ванкомицин обладает наилучшим соотношением стоимости/эффективности. Благодаря уникальному механизму действия ванкомицина резистентность стафилококков к этому антибиотику не является клинически значимой. Усовершенствование производства позволило значительно снизить нефро- и ототоксичность ванкомицина. Ванкомицин следует рассматривать как компонент деэскалационного режима эмпирической антибиотикотерапии у больных в критических состояниях.

Подготовлено по материалам
компании «Тева».



Ванкоміцин-Тева – глікопептидний антибіотик для боротьби з грампозитивними бактеріями



Ванкоміцин-Тева застосовують у дорослих і дітей (навіть новонароджених) для лікування тяжких інфекцій, спричинених метицилінрезистентними штаммами стафілококів, при непереносності пеніцилінів і цефалоспоринів, а саме:

- остеомієліту
- інфекцій нижніх дихальних шляхів, шкіри та підшкірних структур
- ендокардиту
- псевдомембранозного коліту, ентероколіту, спричинених чутливими до ванкоміцину мікроорганізмами

TEVA

Ванкоміцин-Тева

Протимікробний засіб для системного застосування

Курс на одужання!



Реклама лікарського засобу. Умови та строки зберігання. Зберігати при температурі 15–25°C у недоступному для дітей та захищеному від світла місці. Термін придатності 3 роки. Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина. Р.П. МОЗ України: UA/8995/01/01, UA/8995/01/02 від 08.10.2008. Повна інформація про застосування лікарських засобів міститься в інструкціях для застосування. ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: вул. Фізкультури, 30-В, м. Київ, 03680 · www.teva.ua