

Л.В. Юдина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Место защищенных цефалоспоринов в лечении инфекций нижних дыхательных путей

Актуальность проблемы антибиотикорезистентности бактерий

Министерство здравоохранения Украины отмечает ключевую роль в решении вопроса антибиотикорезистентности (АБР), поскольку проблема нечувствительности бактерий к антибиотикам (АБ), применяемым для лечения вызываемых ими инфекций, приобретает глобальные масштабы. В частности, лечение при пневмонии, туберкулезе, гонорее и других инфекциях с каждым годом усложняется, поскольку АБ постепенно теряют свою клиническую эффективность. АБР микроорганизмов признана одной из самых опасных угроз для человечества.

Арсенал АБ для применения у пациентов с воспалительными заболеваниями дыхательных путей велик. Целый ряд из них имеет широкий спектр антибактериальной активности и до сих пор не утратил своей эффективности. Однако нерациональное назначение АБ, а также свободный отпуск их в розничной сети аптек приводят к высоким темпам развития АБР. Немаловажную роль в формировании и распространении АБР-штаммов микроорганизмов играют «профилактическое» их назначение при вирусных инфекциях, неверный выбор АБ и режима его дозирования, длительности лечения, а также несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций. Отметим, что стоимость лечения при инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами, значительно возрастает. АБР имеет огромное социально-экономическое значение, и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности.

Резистентные штаммы возбудителей являются причиной длительного течения заболевания, чаще требующего госпитализации и сопровождающегося ухудшением прогноза. Неправильно выбранный АБ или режим его применения обусловливают неэффективность начального лечения, необходимость дополнительных посещений врача и повторных курсов терапии, что приводит к значительному повышению ее стоимости. Необходимым условием успешной антибактериальной терапии (АБТ) является полная эрадикация возбудителя. В условиях, когда лечение не заканчивается полной ликвидацией патогенных микроорганизмов, происходит «селекция» устойчивых к применяемому препарату штаммов — развивается АБР,

что сегодня является глобальной проблемой для всех стран мира (Supradit N. et al., 2012; Laxminarayanan R. et al., 2013).

Несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества высокоеффективных АБ, борьба с инфекциями в настоящее время представляет большие трудности. Это, прежде всего, связано с широкой распространенностью резистентных форм микроорганизмов, снижающих эффективность АБ.

Современные подходы к назначению АБ

Существуют две основные концепции назначения АБ: эмпирическая и этиотропная. Первая предусматривает начало АБ сразу же после установления клинического диагноза. Целенаправленное этиотропное лечение возможно только после забора клинического материала для проведения исследования, идентификации возбудителя и определения его чувствительности к АБ. Ввиду того что от момента забора материала до получения результатов проходит как минимум 72 ч, обычно у практического врача нет возможности начать лечение при инфекциях с этиотропной терапии, а потому назначение АБ при лечении амбулаторных инфекций производят эмпирическим путем. В такой ситуации очень важно «не промахнуться» с выбором препарата.

С момента открытия Александром Флемингом (Alexander Fleming) пенициллина до настоящего времени β -лактамные АБ остаются одними из самых востребованных препаратов для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями дыхательных путей. Впервые получить синтетический АБ (метициллин) удалось полвека назад. Позднее, в 1961 г., появились ампициллин, в 1972 г. — амоксициллин.

В 1962 г. в клиническую практику введен первый АБ класса цефалоспоринов — цефалоридин, однако широкое клиническое применение цефалоспоринов началось только в конце 1970-х годов. В настоящее время насчитывают более 50 цефалоспоринов, поэтому нет ничего удивительного в том, что врач испытывает немалые затруднения при выборе необходимого препарата в соответствии с показаниями. Несмотря на различные лекарственные формы цефалоспоринов и разделение препаратов по поколениям, все они имеют общие свойства (Страчунский А.С. и соавт., 2004; Chambers H.F., 2006; Fuda C. et al. 2006):

- мощное бактерицидное действие;
- низкую токсичность;
- широкий терапевтический диапазон;
- отсутствие действия на энтерококки, листерии, метициллиноустойчивые штаммы *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus* — MRSA).

Появление в практике цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтилоксим, цефиксим, цефтибутен), обладающих высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, позволило подобрать ключ к решению проблемы возрастающей АБР госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий, что дало определенные надежды на прогресс в лечении при серьезных инфекциях в стационаре. В 1980-е годы большинство госпитальных штаммов микроорганизмов проявляли высокую чувствительность к цефалоспоринам III поколения, что определяло их надежную клиническую эффективность при инфекциях различной локализации.

В конце 1980-х годов созданы цефалоспорины IV поколения (цефпиром, цефепим), сочетающие высокую активность цефалоспоринов I–II поколения в отношении стафилококков и высокую активность цефалоспоринов III поколения в отношении грамотрицательных бактерий. Важно в практическом отношении то, что цефалоспорины IV поколения в некоторых случаях проявляют активность в отношении штаммов семейства Enterobacteriaceae, устойчивых к препаратам III поколения.

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспоринам III поколения, однако благодаря некоторым особенностям химической структуры имеет повышенную способность проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и характеризуется относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса C. Наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

- высокую активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов — гиперпродуцентов таких хромосомных β -лактамаз класса C, как *Enterobacter species* (spp.), *Citrobacter freundii* (*C. freundii*), *Serratia spp.*, *Mor-*

- ganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*;
- более высокую устойчивость к гидролизу β -лактамазами расширенного спектра (β -ЛРС).

Цефалоспорины IV поколения показаны для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентной микрофлорой: инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры), осложненных инфекционных заболеваний мочевых путей, инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальных инфекций, сепсиса. Кроме того, их применяют в терапии инфекций на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие (Sahm D.F. et al., 2002):

- выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
- существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*);
- высокая чувствительность к гидролизу β -ЛРС.

Механизмы развития АБР

В 1940 г. Г. Абрахам и Э. Чейн выявили разрушающий пенициллин фермент (пенициллазу) — один из механизмов защиты, которые имели микроорганизмы в доантibiотическую эру. Однако вследствии этого механизма АБР оказался наиболее распространенным, что потребовало создания препаратов, ингибирующих разрушающее действие ферментов — β -лактамаз микроорганизмов (Яковлев С.В., 2005).

Выделяют несколько основных механизмов формирования АБР-микроорганизмов. Среди них наиболее высокоспецифичным считают инактивацию противомикробных средств ферментами, продуцируемыми как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Примером этого механизма развития АБР является разрушение пенициллинов и/или цефалоспоринов β -лактамазами или аминогликозидами (АГ) группой «модифицирующих» энзимов. Другие значимые механизмы АБР — модификация мишени АБ, снижение концентрации АБ вследствие снижения проницаемости бактериальной стенки, а также под влиянием бактериальных «насосов» (efflux-pump) — рассматривают как менее специфичные. Считается, что пенициллинсвязывающие белки, являющиеся мишениями β -лактамных АБ, имеют много общего с β -лактамазами. В процессе эволюции ферменты, осуществляющие синтез пептидогликана и разрушающие β -лактамные АБ, выделились в самостоятельные группы.

С практической точки зрения при характеристике β -лактамаз необходимо учитывать их следующие параметры:

- способность разрушать конкретные АБ;
- чувствительность к ингибиторам β -лактамаз;
- локализацию (хромосомы и/или плазмиды) гена.

Существуют несколько основных направлений преодоления АБР-бактерий, производящих β -лактамазы:

- синтез β -лактамазоустойчивых АБ. Примерами являются оксациллин, цефазолин (устойчивы к эффекту стафилококковых «пенициллиназ»), цефалоспорины III—IV поколений (устойчивы к β -лактамазам широкого спектра грамотрицательных бактерий) и, конечно, карбапенемы, активные в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов большинства актуальных патогенов;
- синтез ингибиторов β -лактамаз;
- применение комбинаций АБ с ингибиторами β -лактамаз, которые призваны повысить (восстановить) активность АБ в отношении бактерий, вырабатывавших гидролизующие энзимы;
- синтез АБ новых химических структур, не подверженных действию β -лактамаз (например хинолоны), или химическая трансформация известных природных структур.

Динамика уровня АБР показывает, что микроорганизмы постепенно (обычно в прямой зависимости от интенсивности применения АБ) приобретают способность преодолевать защиту, заложенную в структуру антимикробного препарата при его создании. Причем это достигается не только за счет формирования новых механизмов АБР (модификация мишени, «насосов»), но из-за счет продукции все более агрессивных типов β -лактамаз. К сожалению, этот негативный процесс прогрессирует. Если к 1970 г. описано 14 типов β -лактамаз, то к 2000 г. их число достигло 283, к 2010 г. — >500. На сегодняшний день идентифицировано уже >1000 разных форм этого ферmenta (Suppradit N. et al., 2012). Ярким примером последствия такой агрессии является практически полная беззащитность цефалоспоринов III поколения перед мутантами β -лактамаз широкого спектра грамотрицательных бактерий — энзимами расширенного спектра. Даже казавшаяся непреодолимой защита карбапенемов начинает сдавать под напором ранее неизвестных металло- β -лактамаз. С этой точки зрения более прогнозируемым представляется защитное действие ингибиторов β -лактамаз, удлиняющих «клиническую жизнь» целого ряда полезных, но исходно незащищенных АБ.

С клинической точки зрения наиболее актуальной является проблема роста уровня β -лактамазопродуцирующих штаммов микроорганизмов. Ферменты, разрушающие β -лактамные АБ (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), получили название β -лактамаз. Они разрушают β -лактамное кольцо этих препаратов, тем самым проявляя АБР. К возбудителям, выделяющим β -лактамазы, относят *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Bacteroides fragi-*

lis (*B. fragilis*). Эти микроорганизмы значимы для респираторной патологии.

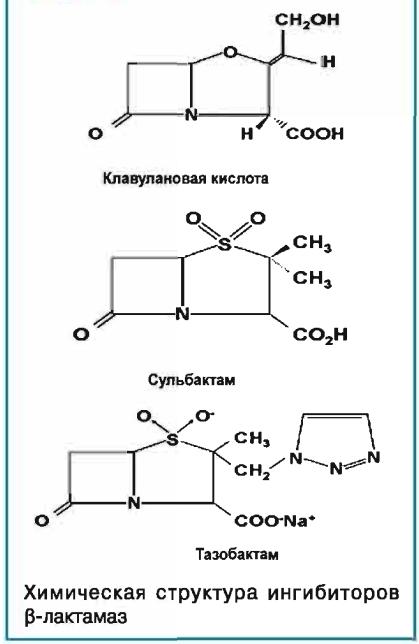
Пути борьбы с АБР

Одной из актуальных задач современной фармакологии является борьба с возбудителями инфекций, устойчивость которых к противомикробным средствам обусловлена выработкой β -лактамаз. В целях преодоления АБР получены соединения, инактивирующие β -лактамазы, так называемые ингибиторы β -лактамаз (рисунок). Идея о том, что β -лактамные структуры могут ингибировать производимые микроорганизмами β -лактамазы, воплотилась в жизнь в начале 1970-х годов, когда был получен первый ингибитор β -лактамаз — клавулановая кислота (Laxminarayan R. et al., 2013).

Существует несколько способов борьбы с АБР бактерий, обусловленной продукцией β -лактамаз. Наиболее эффективным считают комбинирование β -лактамных АБ с различными ингибиторами β -лактамаз, среди которых широкое клиническое применение получили клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Имея β -лактамную структуру, последние необратимо связывают β -лактамазы и инактивируют их. В результате при одновременном применении β -лактамного АБ и ингибиторов β -лактамаз последние защищают АБ от гидролиза (Яковлев С.В., 2005).

Ингибиторы β -лактамаз работают только в присутствии β -лактамаз и потому не могут повлиять на АБР бактерий, связанную с другими причинами (как в случае с резистентностью *S. aureus* к метициллину), не изменяют они и чувствительность природно-резистентных микроорганизмов. Доступные в настоящее время в клинической практике ингибиторы β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам) имеют крайне слабую antimикробную активность, но зато способны необратимо связываться с β -лактамазами, инактивируя их.

Рисунок



Клавулановая кислота по своей структуре является производной *Streptomyces clavuligeris*, а сульбактам и тазобактам — полуисинтетические производные пенициллановой кислоты (сульфоны). Активность ингибиторов β -лактамаз в отношении инфекционных агентов минимальна и сопоставима, при этом только сульбактам обладает природной бактерицидной активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, *B. fragilis* и *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) (Sumpradit N. et al., 2012). Ингибиторы β -лактамаз — вещества β -лактамной природы, способны, жертвуя собой, необратимо связываться с β -лактамазами и таким образом ингибировать их активность — процесс, называемый также синцидным ингибированием. Ингибитор β -лактамаз защищает АБ от гидролиза, поэтому лекарственные формы, в которых соединены АБ и ингибиторы β -лактамаз, получили название защищенных.

В целом клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам имеют сходный спектр ингибирующей активности, однако установлено, что сульбактам имеет ряд преимуществ перед другими ингибиторами. Во-первых, он в меньшей степени индуцирует продукцию хромосомных β -лактамаз, характеризующаяся низкими темпами роста АБР-микроорганизмов (Sumpradit N. et al., 2012). Во-вторых, обладает природной бактерицидной активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, *B. fragilis* и *N. gonorrhoeae* (в отношении других инфекционных агентов собственная активность ингибиторов β -лактамаз минимальна и сопоставима). В-третьих, сульбактам имеет значительно большую, чем клавулановая кислота или тазобактам, устойчивость к изменениям pH раствора. Это означает, что в условиях актуального инфекционно-воспалительного процесса, протекающего со значительными вариациями кислотности среды, сульбактам активнее проникает в ткани (Зайцев А.А. и соавт., 2008). В-четвертых, сульбактам имеет высокую степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте (биодоступность сульбактама при приеме внутрь составляет 85%). В отличие от клавулановой кислоты, сульбактам устойчив к метаболизму и выводится преимущественно в неизмененном виде, что определяет минимальную вероятность возникновения нежелательных реакций со стороны печени и желчевыводящих путей; он устойчив в водных растворах (возможность длительного хранения). Сульбактам является необратимым ингибитором и по своим характеристикам удовлетворяет условиям «идеального» ингибитора β -лактамаз, имея:

- высокую стабильность и активность в жидких средах;
- хорошее проникновение в ткани организма, в частности ткань легкого, создавая высокие концентрации (70–80%) и мочевыводящие пути (возможность лечения актуальных внебольничных инфекций);
- устойчивость в водных растворах и устойчивость к изменению pH среды;
- собственную антибактериальную активность против аэробов (например

Acinetobacter spp.) и анаэробов (*B. fragilis*), что дает возможность лечения при абдоминальных инфекциях в хирургии, *N. gonorrhoeae*;

- активность при энтеральном и парентеральном пути введения (возможность ступенчатой терапии) (Зайцев А.А. и соавт., 2008).

Таким образом, применение комбинаций АБ с различными ингибиторами β -лактамаз позволяет расширить возможности АБТ. С этих позиций весьма перспективным представляется препарат защищенного цефтриаксона, в котором в качестве ингибитора β -лактамаз использован сульбактам (Сульбактомакс, «Венус Ремедис Лимитед», Индия), одним из показаний к применению которого являются инфекции дыхательных путей, в том числе пневмонии.

Применение защищенных цефалоспоринов в лечении больных пневмонии

Пневмония — острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, которое характеризуется очаговым поражением респираторных отделов легких и обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации (Міністерство охорони здоров'я України, 2007). Пневмония — одно из наиболее распространенных заболеваний. Так, в США ежегодно диагностируют 5–6 млн случаев негоспитальной пневмонии (НП), при этом >1 млн пациентов требуют госпитализации. По данным консенсусных рекомендаций, в США НП вместе с гриппом занимают 7-е место среди ведущих причин смертности.

Диагноз пневмонии — абсолютное показание к назначению АБ, которые являются основой лечения пациентов с этим заболеванием. Лечение начинают сразу после установления диагноза, и это имеет особое значение для лиц, которым показана госпитализация.

В соответствии с национальными согласительными документами, пациентов с НП делят на группы по наличию/отсутствию сопутствующей патологии, наличию предыдущей АБТ и тяжести состояния. Эти группы отличаются по структуре этиологии, степени АБР, а также по исходам заболевания.

1-я группа — пациенты с легким течением заболевания, не требующие госпитализации, без сопутствующей патологии, не принимавшие ранее АБ (<2 суточных доз препарата в промежутке 90 дней до начала нынешнего курса АБТ). В данной группе возбудителями заболевания являются *Str. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae* (чаще отмечают у курильщиков), *Chlamydia pneumoniae* (*Chl. pneumoniae*) и респираторные вирусы.

Ко 2-й группе относят пациентов с легким течением заболевания, не требующих госпитализации. Это могут быть лица с сопутствующей патологией (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ),

сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, диффузные заболевания печени и/или почек с нарушением их функции, хронический алкоголизм, психические расстройства, опухоли) и/или принимавшие АБ в последние 3 мес (>2 суточных доз). Заболевание в данной группе вызывается *Str. pneumoniae*, в том числе АБР-штаммами, *Chl. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (менее часто), семейством Enterobacteriaceae, *M. catarrhalis*, респираторными вирусами. У пациентов этой группы выявляют, хотя и не в большинстве случаев, грамотрицательные энтеробактерии (например *E. coli*, *K. pneumoniae*). Следует учитывать возможность анаэробной этиологии заболевания, если у пациента не санирована полость рта, имеются в анамнезе неврологические заболевания, нарушено глотание. Лечение таких больных начинают амбулаторно, однако у приблизительно 20% пациентов возможно возникновение потребности в госпитализации по причине неэффективности первоначально назначенного курса АБТ.

Пациентов 3-й группы с заболеванием средней степени тяжести госпитализируют в обычное терапевтическое или пульмонологическое отделение по медицинским показаниям. Заболевание у этих больных обусловлено *Str. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, грамотрицательными энтеробактериями, например семейством Enterobacteriaceae, вирусами. У этой категории лиц в 10–40% случаев выявляют смешанную инфекцию, особенно характерна комбинация типичных бактериальных и атипичных возбудителей.

В 4-ю группу выделяют пациентов с НП и тяжелым течением, требующими госпитализации в отделение интенсивной терапии. Спектр микробной флоры у них включает *Str. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Chl. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии, *S. aureus*, редко — *M. pneumoniae*.

В соответствии с существующими протоколами лечения цефалоспорины III поколения (в нашей стране чаще всего цефтриаксон) применяют у пациентов 2–4-й группы. Лечение пациентов 2-й группы начинают с защищенных аминопенициллинами или цефалоспоринами II поколения; в качестве альтернативного препарата назначают цефтриаксон или другой цефалоспорин III поколения. Это обосновывается растущей этиологической ролью грамотрицательных микроорганизмов у пациентов этой группы. Также парентеральное применение последнего целесообразно при невозможности перорального приема или низком комплаенсе (несоблюдение назначеннной схемы лечения по разным причинам). Благодаря фармакокинетическим свойствам цефтриаксона возможно парентеральное введение всей суточной дозы 1 раз в сутки.

Пациентам 3-й группы назначают комбинированное лечение защищенным аминопенициллином или цефалоспорином III поколения (цефтриаксон и др.) в сочетании с макролидным АБ.

Лечение пациентов 4-й группы также предполагает применение комбинации АБ внутривенно: защищенный аминопенициллин или цефалоспорин III поколения в сочетании с макролидом. Альтернативой может служить комбинация фторхинолового и β -лактамного АБ. Оценку эффективности АБТ первым препаратом проводят через 48 ч после начала лечения.

Таким образом, цефтриаксон является одним из препаратов выбора для лечения пациентов с НП 2–4-й групп. Он эффективен в отношении основных возбудителей НП у пациентов указанных групп. Однако, принимая во внимание растущую резистентность микроорганизмов к цефтриаксону, для расширения спектра антимикробной активности, соответственно, повышения эффективности лечения целесообразно применять цефтриаксон с ингибитором β -лактамаз (Козлов Р.С. и соавт., 2002; Березняков И.Г., 2012). Такие комбинации существуют, их успешно применяют в отношении резистентных к незащищенным АБ штаммов. Ввиду дороговизны резервных препаратов (таких как карбапенемы) и огромных затрат времени и материальных ресурсов на разработку принципиально новых препаратов создают новые комбинации ингибиторов β -лактамаз со «старыми» АБ. Одним из таких комбинированных препаратов является цефтриаксон/сульбактам — Сульбактомакс («Mili Healthcare», Великобритания).

Цефтриаксон/сульбактам: основные характеристики

Цефтриаксон — цефалоспориновый АБ III поколения, оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Препарат имеет широкий спектр противомикробного действия, который включает различные аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, активный в отношении:

- грамположительных аэробов: *Streptococcus group A, B, C, G, Str. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus epidermidis*;
- грамотрицательных аэробов: *Enterobacter spp., E. coli, H. influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp.* (включая *K. pneumoniae*), *M. catarrhalis, Acinetobacter spp.* и др.;
- анаэробов: *Actinomyces spp., Bacteroides spp.* (включая некоторые штаммы *B. fragilis*), *Clostridium spp.* и др.

После внутримышечного введения цефтриаксон быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5 ч. Обратимо связывается с альбуминами плазмы крови (85–95%). Препарат длительно сохраняется в организме. Минимальные антимикробные концентрации определяются в крови в течение >24 ч. Цефтриаксон легко проникает в органы и жидкости организма (перitoneальную, плевральную, синовиальную, спинномозговую), а также в костную ткань, что определяет широкий круг показаний для его применения. В грудном молоке определяют 3–4% концентрации в плазме крови (больше при внутримышеч-

ном, чем при внутривенном введении). Период полувыведения составляет 5,8–8,7 ч и значительно удлиняется у лиц в возрасте >75 лет (16 ч), детей (6,5 дня), новорожденных (до 8 дней). В активной форме выделяется (до 50%) почками в течение 48 ч, частично выводится с желчью. При почечной недостаточности выведение замедляется, возможна кумуляция.

Сульбактомакс («Mili Healthcare», Великобритания) представляет комбинацию цефтриаксон/сульбактам и является инновационным АБ с расширенным спектром антибактериальной активности: он активен в отношении большинства возбудителей инфекций различной локализации, включая штаммы микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы широкого и расширенного спектра действия. Важно, что цефтриаксон и сульбактам не взаимодействуют между собой и не изменяют фармакокинетические показатели друг друга.

Область клинического применения цефтриаксона/сульбактама не отличается от таковой цефтриаксона — наверное, самого успешного из цефалоспоринов III поколения (Березняков И.Г., 2012). Добавление к нему сульбактама — синтетического сульфона пенициллановой кислоты — повышает микробиологическую активность комбинации за счет связывания сульбактама с пенициллинсвязывающими белками, на которые не действует цефтриаксон, и расширяет спектр антибактериальной активности за счет микроорганизмов, вырабатывающих цефалоспориназы. Прежде всего это относится к β -ЛРС, появление и широкое распространение которых некоторые авторы поспешили объявить концом эры цефалоспоринов. Добавление ингибитора β -лактамаз к цефтриаксону позволяет преодолевать устойчивость, вызванную β -ЛРС группы 2be, оксациллиназами группы 2d, цефалоспориназами группы 2e и даже карбапенемазами, не содержащими ионы цинка в активном центре (группа 2f) (Березняков И.Г., 2006). Комбинированный препарат Сульбактомакс представляется более эффективной альтернативой незащищенным цефалоспоринам в лечении пациентов с НП 2–4-й групп. Ингибиторозащищенный цефтриаксон Сульбактомакс расширяет врачебный арсенал в терапии проблемных пациентов, в частности при тяжелых не-госпитальных и нозокомиальных пневмониях, вызванных продуктами β -ЛРС.

Госпитальная (нозокомиальная, внутрибольничная) пневмония (ГП) — пневмония, развивающаяся через >48 ч после госпитализации. Факторами риска выделения возбудителей ГП со множественной АБР являются (Celis R. et al., 1988; Rello J. et al., 1993; Kollef M.H. et al., 1995; Kirtland S.H. et al., 1997; Trouillet J.L. et al., 1998; Rello J. et al., 1999; Bregeon F. et al., 2001; American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America, 2005):

- АБТ в предшествующие 90 дней;
- ГП, развившаяся в течение >5 сут после госпитализации;
- высокая распространенность АБР в конкретных отделениях стационаров;

- острый респираторный дистресс-синдром;
- госпитализация в течение >2 дней в последние 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями;
- иммунодефицитное состояние и/или иммуносупрессивная терапия.

ГП в ряду других нозокомиальных инфекций является наиболее частой инфекцией у больных отделений реанимации и интенсивной терапии. Наиболее актуальными возбудителями ГП являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, которые способны к выработке β -ЛРС (Чучалина А.Г., Гельфанд Б.Р., 2009). Они способны разрушать все β -лактамные АБ, за исключением карбапенемов и комбинированных β -лактамов/ингибиторов β -лактамаз. Наиболее часто этот механизм АБР отмечают у *E. coli* и *K. pneumoniae*. Необходимо знать, что продукция β -ЛРС часто сочетается с резистентностью к АГ и фторхинолонам, что существенно ограничивает возможности антимикробной терапии этими препаратами. Другим механизмом АБР является продукция хромосомных β -лактамаз (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*); устойчивыми к этому виду β -лактамаз являются карбапенемы и цефепим.

По данным литературы общая летальность у больных ГП составляет порядка 30–70% с наличием у больного в критическом состоянии целого ряда потенциальных причин неблагоприятного исхода. Регрессионный анализ летальности, непосредственно связанной с ГП, показывает, что она находится на уровне 30–50% и зависит от флоры, вызвавшей ее (Neuiland D.K. et al., 1999). Так, при ГП, вызванной *P. aeruginosa*, летальность составляет 25–35%. Такую же летальность отмечают при пневмонии, вызванной микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, при *S. aureus* летальность составляет 15–35%, анаэробы в сочетании с грамотрицательными бактериями — 10–20%, *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* — 10–20% (Cunha B.A., 2001). Большинство случаев неэффективного лечения пациентов с ГП связано с наличием таких полирезистентных возбудителей, как *P. aeruginosa*, представителей рода *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *MRSA*.

P. aeruginosa занимает ведущее место среди грамотрицательных возбудителей ГП. Имеет склонность к быстрому развитию резистентности ко всем известным типам АБ, которая на фоне монотерапии достигает 30–50% случаев. Механизм АБР связан с особенностями трансмембранных транспортных систем, находящихся под контролем генетических мутаций, а также наличием передаваемых с помощью плазмид металло- β -лактамаз, активных в отношении карбапенемов, антиси-

негнойных пенициллинов и цефалоспоринов (Livermore D.M., 2002). В последнее время увеличивается число штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к пиперациллину, цефтазидиму, цефепиму, имипенему и меропенему, АГ и фторхинолонам. Рост резистентности нозокомиальной флоры приводит к необходимости применения в эмпирических режимах АБТ препаратаами, которые до недавнего времени рассматривались как препараты резерва. С другой стороны, неадекватная АБТ приводит к росту летальности, продолжительности госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии и в стационар, существенному возрастанию экономических затрат (Tablan O.C. et al., 2004).

Особенностью *P. aeruginosa* является высокая вероятность резистентности ко всем имеющимся в клинической практике АБ, причем у 30–50% пациентов она развивается при проведении АБТ одним АБ. Для оптимизации эмпирической АБТ инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, необходимы данные локального мониторинга по чувствительности к цефалоспоринам III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму), защищенным β-лактамам (цефоперазону/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму), карбапенемам (меропенему, имипенему, дорипенему), фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину), АГ (гентамицину, амикацину), полимиксинам В и Е. Сравнительно недавно *Acinetobacter spp.* стали актуальными возбудителями ГП, они имеют природную резистентность ко многим АБ. Сохраняется высокая активность карбапенемов (имипенем, меропенем), защищенных β-лактамов с сульбактамом (цефоперазон/сульбактам, ампициллин/сульбактам) и полимиксинов.

В условиях высокой, постоянно нарастающей АБР микробной флоры ключевое значение имеет эффективность АБТ на самом раннем этапе, а ее коррекция через 2–3 сут после начала заболевания может не оказываться на результатах лечения (Rello J. et al., 1993; Kollef M.H. et al., 1999; Iregui M. et al., 2002). Поэтому раннее применение пациентом с ГП адекватной эмпирической антимикробной терапии значительно снижает летальность и улучшает прогноз (Alvarez-Lerma F., 1996).

Выделяют эмпирическую и целенаправленную антимикробную терапию ГП. У большинства пациентов АБТ начинают в эмпирическом режиме, а после идентификации возбудителя лечение целенаправленно оптимизируют с учетом чувствительности к антибиотиковым препаратам. Определены два важнейших условия лечения пациентов с ГП:

1) обеспечение своевременной адекватной антимикробной терапии;

2) сокращение нерационального и избыточного применения антимикробных препаратов.

Ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с ГП,

является незамедлительное назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии (уровень доказательности А). Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что у крайне тяжелых больных коррекция АБТ после получения данных чувствительности флоры при неадекватном выборе стартовой АБТ не способна снизить летальность пациентов с ГП. Для реализации второго правила антимикробной терапии предложен целый ряд различных подходов:

- улучшение качества диагностики ГП;
- отказ от проведения АБТ при сомнительном диагнозе ГП;
- отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики ГП у больных на искусственной вентиляции легких;
- административные ограничения назначения АБ (позволяют уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоеффективных препаратов);
- тактика дезэскалации (смена режима АБТ широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение продолжительности курса АБТ на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования.

Основными критериями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

1. Широкий спектр активности в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом чувствительности локальной флоры.

2. Длительность периода госпитализации до момента возникновения ГП (ранняя и поздняя).

3. Учет факторов риска полирезистентных возбудителей. Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы АБТ должны включать препараты с антисинегнойной активностью, с учетом локальных особенностей чувствительности *P. aeruginosa*. При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно *MRSA*, необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин). При этом альтернативные препараты (рифампицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин) следует применять только при документированной чувствительности по данным локального мониторинга — предпочтительно их комбинированное применение.

Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени нет достоверных клинических данных о преимуществе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Однако имеются экспериментальные данные о наличии синергизма β-лактамов и АГ в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Монотерапия ГП β-лактамами (карбапенемы, цефало-

спорины или антисинегнойные пенициллины) сравнивалась с комбинированной терапией (β-лактам + АГ) в 16 рандомизированных клинических исследованиях. Ни в одном из исследований не выявлено преимущества комбинированной терапии с включением АГ перед монотерапией β-лактамами. Более того, применение АГ существенно повышало частоту нежелательных лекарственных реакций. Поэтому обычное применение комбинированных режимов АБТ неоправданно. Видимо, предпочтение следует отдавать монотерапии. При назначении цефалоспоринов в виде монотерапии может рассматриваться вопрос о применении защищенных цефалоспоринов, таких как цефтазидим/сульбактам — Норзидим («Mili Healthcare», Великобритания), в состав которого входит цефтазидим 2 г и сульбактам 1 г. Препарат можно вводить как внутривенно, так и внутримышечно. Комбинация сульбактама и цефтазидима активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к последнему. Кроме того, при применении указанной комбинации наблюдается синергизм действия ее компонентов (снижение минимальной подавляющей концентрации приблизительно в 4 раза по сравнению с минимальной подавляющей концентрацией для каждого ее компонента в отдельности) в отношении таких микроорганизмов: грамотрицательных аэробов: *Citrobacter spp.* (включая *C. freundii* и *Citrobacter diversus*), *Enterobacter spp.* (включая *Enterobacter cloacae*), *E. coli*, *H. influenzae* (включая ампициллинрезистентные штаммы), *Klebsiella spp.* (включая *K. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp.* (включая *P. aeruginosa*), *Serratia spp.*, грамположительных аэробов: *S. aureus* (включая непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический стрептококк группы В), *Str. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), анаэробных организмов.

По сравнению с цефтазидимом спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов; он также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих β-ЛРС. Этот антимикробный препарат высокоактивен в отношении *Acinetobacter spp.* за счет антибактериальной активности сульбактама. Препарат показан для терапии тяжелых внебольничных, а также нозокомиальных инфекций, лечения абсцессов легких, эмпиемы плевры. Препарат назначают в дозе 3–9 г /сут (то есть 2–6 г цефтазидима) в 2–3 приема.

Оценка эффективности АБТ

Клиническая оценка эффективности обычно основана на динамике лихорадки, количества и характера мокроты, лейкоцитоза или лейкопении, оксигенации крови, рентгенологической картины, состоянии других органов и систем, улучшении общего состояния. У пациентов с интубацией трахеи из-за низкой специфичности кли-

нических признаков пневмонии в первые 5 сут оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: нормализации дыхательного коэффициента ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), уменьшению количества баллов по шкале CRIS, снижению количества бактерий в аспирате трахеи или бронхоальвеолярном лаваже. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть применены абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в динамике. Улучшение состояния на фоне адекватной АБТ обычно отмечают через 48–72 ч, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода в большинстве случаев менять не следует. Исключение составляют случаи нарастающего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения АБТ. Коррекцию эмпирического режима АБТ следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или положительной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резистентного возбудителя и отсутствии клинического улучшения. При выявлении в респираторном секрете грамположительных кокков рекомендуется добавление препарата, активного в отношении *MRSA*, — линезолида или ванкомицина (если его не назначали ранее). Получение к 3–5-м суткам лечения отрицательного результата микробиологического исследования биоматериала с помощью бронхоскопических методов при условии клинического улучшения состояния пациента является важным аргументом в пользу прекращения АБТ. Окончательную оценку эффективности и достаточности АБТ проводят с учетом динамики клинических и лабораторных показателей. Сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспираата трахеи не могут служить безусловным обоснованием продолжения или коррекции АБТ.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность в оценке динамики тяжелой ГП, поскольку у части больных с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами, в начале лечения отмечается рентгенологическое ухудшение. У лиц пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями (например ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения. Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются поражение новых долей легкого, увеличение размера инфильтрата на >50% в течение 48 ч, появление очагов деструкции, наличие значительного плеврального выпота.

Причинами неэффективности АБТ при ГП могут быть (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2003):

- несанкционированный очаг инфекции;

- тяжесть состояния больного (APACHE II >25);
- высокая АБР возбудителей ГП;
- персистенция проблемных возбудителей (*P. aeruginosa*, *MRSA*, *Acinetobacter spp.*);
- микроорганизмы «вне спектра» действия эмпирической терапии (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Legionella spp.*);
- развитие суперинфекции (*Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибы, *Clostridium difficile*);
- неадекватный выбор препарата;
- позднее начало адекватной АБТ;
- несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, разовая доза, интервал введения);
- низкие дозы и концентрация в плазме крови и тканях.

Учет всех факторов риска и назначение адекватной АБТ помогут в достижении эффекта при лечении ГП.

Применение защищенных цефалоспоринов в лечении пациентов с ХОБЛ

Инфекционное обострение ХОБЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса больного вследствие превышения порога бактериальной нагрузки слизистой оболочки бронхиального дерева, что проявляется усугублением клинической симптоматики, усилением бронхиальной обструкции и ухудшением качества жизни. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно повышается с нарастанием тяжести заболевания. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни и, возможно, более быстрому прогрессированию заболевания (Seemungal T.A. et al., 1998; Donaldson G.C. et al., 2002). Более того, тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ (Zielinski J. et al., 1997).

Диагностика обострений ХОБЛ не требует от врача каких-либо дополнительных исследований и основана лишь на тщательном анализе клинического течения заболевания, данных объективного исследования по сравнению с исходным (предшествующим) статусом. С помощью этих критерии становятся возможным не только клинически верифицировать инфекционное обострение, но и ориентировочно определить его тяжесть. Для решения вопроса о необходимости назначения АБ важно знать основные симптомы обострения.

Обострение ХОБЛ характеризуется усилением одышки, кашля, свистящих хрипов, продукции мокроты и количества гноя в ней, появлением ощущения заложенности в грудной клетке, периферических отеков (Zielinski J. et al., 1997; Donaldson G.C. et al., 2002). Эти симптомы условно можно разделить на основные (усиление кашля, увеличение объема мокроты, по-

явление гнойной мокроты) и дополнительные (лихорадка, усиление кашля, усиление хрипов в легких, повышение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20% по сравнению с определяемыми до обострения). Наличие у больного гнойной мокроты (появление или усиление гнойности) или увеличение ее количества, а также признаки дыхательной недостаточности свидетельствуют о высокой бактериальной нагрузке слизистой оболочки бронхиального дерева и позволяют расценивать ситуацию как инфекционное обострение ХОБЛ. Клиническим маркером выраженного воспаления нижних отделов респираторного тракта с наличием большого количества микроорганизмов является выделение гнойной мокроты. С позиций клинициста наличие зеленоватой (гнойной) мокроты у пациентов с ХОБЛ в противоположность светлой (слизистой) мокроте считается одним из надежных и самых простых признаков инфекционного воспаления, которое и является показанием к назначению АБ. У амбулаторных пациентов с ХОБЛ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов. Поэтому в клинической практике наличие гнойной мокроты остается основным клиническим маркером инфекционного обострения этого заболевания. Современные международные рекомендации по лечению ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases — GOLD, 2014) указывают, что показанием к назначению АБ у пациентов с ХОБЛ считается диагностика инфекционного обострения, соответствующая критериям N.R. Anthoneyen (1987) (Авдеев С.Н., 2003). Данные N.R. Anthoneyen свидетельствуют, что наилучший эффект достигается при I и II типе обострений ХОБЛ. Эффективность АБ прямо пропорциональна тяжести обострения болезни и максимально выражена при обострении ХОБЛ I типа, то есть наличии трех главных симптомов обострения (эффективность АБ — 63%, а плацебо — только 43%). Показанием к назначению АБ может быть также наличие двух из основных вышеуказанных признаков (II тип обострения), но обязательным симптомом при этом должно быть наличие гнойной мокроты. Назначение АБ при ХОБЛ основано, поскольку на 77% снижается смертность в ближайший период, на 53% уменьшается риск неудач в терапии при обострениях ХОБЛ и на 44% уменьшается гнойность мокроты (Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., 2001). У пациентов с легкими обострениями ХОБЛ АБ не влияют на эффективность лечения, поскольку не все обострения имеют бактериальную природу (Anthoneyen N.R. et al., 1987; Авдеев С.Н., 2003). Большинство экспертов в настоящее время сходятся во мнении, что АБ показаны пациентам с обострениями ХОБЛ, которые соответствуют критериям N.R. Anthoneyen (усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее гнойности).

Среди основных причин обострений ХОБЛ удельный вес инфекционных обо-

стрений достигает 80%, из которых на долю бактериальных агентов приходится около 50%, а 30% составляют вирусы (Дворецкий Л.И., 2007).

К преимуществам АБТ относят:

- сокращение продолжительности обострений заболевания;
- предупреждение необходимости госпитализации больных;
- уменьшение сроков временной нетрудоспособности;
- профилактику пневмонии;
- предупреждение прогрессирования повреждения дыхательных путей;
- увеличение продолжительности ремиссии (Niederman M.S., 2000).

Одним из основных критериев выбора первоначального АБ является знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОБЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. Для выбора оптимального АБ целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения ХОБЛ. При легком обострении наиболее частыми клинически значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae* (нетипируемые и некапсулированные формы), *Str. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Отмечен значительный удельный вес *Haemophilus parainfluenzae* (до 25% всех тяжелых обострений ХОБЛ) (Fagon J.Y. et al., 1990). При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), нередко требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес вышеназванных микроорганизмов уменьшается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, вплоть до *P. aeruginosa*. Фактором, имеющим достоверную связь с инфекцией *P. aeruginosa*, явился показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) <50% должных величин (Miravitles M. et al., 1999).

При принятии решения о назначении АБ больным с инфекционным обострением ХОБЛ принципиально важным следует считать цель АБТ, которая должна заключаться в эрадикации возбудителя, ибо эрадикация этиологически значимых микроорганизмов определяет продолжительность ремиссии и сроки наступления последующего рецидива. В случаях полной эрадикации возбудителя требуется больше времени до следующего обострения, обеспечивается стойкость ремиссии и большая продолжительность безрецидивного периода. С этой целью целесообразно применение АБ, способного справиться с микробной флорой, заселяющей дыхательные пути каждого конкретного пациента. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов достигается, как правило, нестойкая и непродолжительная ремиссия.

У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХОБЛ возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов (**таблица**). Исследование J. Eller и соавторов (1998)

выявило среди причинных факторов обострения ХОБЛ очень высокую частоту *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*: на их долю приходилось 48,2% всех причин бактериальных обострений ХОБЛ, причем среди больных с ОФВ₁ <30% должных величин доля грамотрицательных микроорганизмов составляла 63,5% (Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., 2001). M. Miravitles и соавторами (1999) *P. aeruginosa* выявлена у 15% госпитализированных с обострением ХОБЛ, причем фактором, имевшим очень высокую связь инфекции с данным микроорганизмом, был показатель ОФВ₁, составивший <50% должных величин.

Таблица Спектр ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОБЛ

Возбудитель	%
<i>H. influenzae</i>	22,0–52,0
<i>Str. pneumoniae</i>	15,5–20,4
<i>M. catarrhalis</i>	8,3–12,6
<i>M. pneumoniae</i>	6,0–9,0
<i>Chl. pneumoniae</i>	5,0–7,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	42,8–63,5
<i>и Pseudomonas spp.</i>	

Лечение инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, достаточно сложно, что связано с рядом причин. Повреждение тканей, вызываемое *P. aeruginosa*, имеет сложный механизм и обусловлено продукцией цитотоксинов, эндотоксинов, гемолизинов и протеаз (Kovacs K. et al., 1998). Выживанию и репликации *P. aeruginosa* в тканях и медицинских приборах способствует наличие биопленки, защищающей микроорганизм от антител и фагоцитов хозяина и способствующей приобретению АБР. Кроме того, *P. aeruginosa* имеет фimbрии и другие приспособления, облегчающие адгезию к эпителиальным клеткам дыхательных путей, что, в свою очередь, обуславливает высокую частоту колонизации, наблюдающуюся у госпитализированных пациентов. Выбор АБ также затрудняют различия между штаммами *P. aeruginosa*, наличие или отсутствие протекторной мукоидной капсулы и способность возбудителя приобретать устойчивость в период лечения (Kovacs K. et al., 1998).

Если имеется вероятность инфицирования *P. aeruginosa* (недавняя госпитализация, частое (>4 раз в год) применение АБ, тяжелое течение обострения, высевание *P. aeruginosa* во время предыдущего обострения или выявление колонизации в стабильной фазе болезни), то при возможности лечения таблетированными формами рекомендовано назначение цiproфлоксацина. При необходимости парентерального лечения назначают цiproфлоксацин или β-лактамный АБ, активный в отношении *P. aeruginosa*. С этой целью можно рекомендовать цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефепим). Следует, однако, помнить о факторах риска инфекций, вызванных продуцентами β-ЛРС. К ним относят:

- недавнее лечение цефалоспоринами II–III поколения;
- госпитализацию в стационар в предшествующие 3 мес;
- наличие сопутствующей патологии (ожоги, почечная недостаточность);

- пребывание в отделении реанимации или интенсивной терапии;
- наличие постоянного мочевого катетера, парентеральное питание и т.д.

Учет факторов риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, позволяет обосновать назначение АБ с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефтазидим, цефепим). Предложения о превосходстве цефепима над цефалоспоринами предшествующих поколений при инфекциях, вызванных продуцентами β-ЛРС, не нашли подтверждения в микробиологических и клинических исследованиях последнего десятилетия (Березняков И.Г., 2011). Возможно, более эффективным в данных ситуациях окажется защищенный цефалоспорин — Норфепим («Mili Healthcare», Великобритания) — единственная на фармацевтическом рынке Украины оригинальная комбинация цефепим/сульбактам. Цефепим — цефалоспорин IV поколения, который по многим параметрам близок к цефалоспоринам III поколения, однако благодаря некоторым особенностям химической структуры имеет повышенную способность проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и обладает относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β-лактамазами класса C. Поэтому наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

- высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов — гиперпродуцентов таких хромосомных β-лактамаз класса C, как *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *Serratia spp.*, *M. morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*;
- более высокую устойчивость к гидролизу β-ЛРС.

Широкий спектр антимикробной активности защищенного цефепима в отношении *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* (наиболее частых возбудителей ГП) и способность препарата преодолевать механизмы АБР позволяют рекомендовать его для стартовой эмпирической АБТ как у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения, так и при ГП в качестве замены цефалоспоринов III поколения.

Таким образом, цефалоспорины по-прежнему остаются в арсенале средств лечения пациентов с ГП и НП, а также ХОБЛ. В последние годы возросла резистентность микробной флоры к цефалоспоринам за счет увеличения выработки β-ЛРС и металло-β-лактамаз. Создание препаратов, содержащих ингибиторы β-лактамаз, позволяет преодолеть АБР. Очевидно, большим НП при наличии факторов риска можно рекомендовать защищенный цефтриаксон (цефтриаксон/сульбактам) Сульбактомакс. При ГП целесообразнее воспользоваться цефалоспорином III поколения с активностью против *P. aeruginosa*. Это может быть Норзидим («Mili Healthcare», Великобритания) —

единственная на фармацевтическом рынке Украины оригинальная комбинация цефазидим/сульбактам. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при инфекционном обострении можно ожидать положительного эффекта при применении цефалоспорина IV поколения цефепима в комбинации с сульбактамом (Норфепим). Таким образом, правильно выбранный АБ для эмпирической терапии позволит улучшить результаты лечения пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей.

Список использованной литературы

- Авдеев С.Н.** (2003) Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. РМЖ (Русский медицинский журнал), 11(22): 1205–1211.
- Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.** (2001) Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? РМЖ (Русский медицинский журнал), 3: 1–2.
- Березняков И.Г.** (2006) Ингибиторозащищенные цефалоспорины: перспективы клинического применения. Мед. неотл. сост., 5(6): 34–36.
- Березняков И.Г.** (2011) Цефелим сегодня и завтра. Болезни и антибиотики, 2(5): 95–103.
- Березняков И.Г.** (2012) Клиническое значение выработки β-лактамаз и подходы к решению проблемы. Болезни и антибиотики, 1(6): 31–46.
- Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и др.** (2003) Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикробная терапия, 5–6: 124–129.
- Дворецкий Л.И.** (2007) Инфекционные обострения ХОБЛ. Практические аспекты антибактериальной терапии. Леч. врач, 3: 80–84.
- Зайцев А.А., Колобанова Е.В., Синопальников А.И.** (2008) Внебольничные инфекции дыхательных путей: место «зашитенных» аминопенициллинов. Леч. врач, 5: 75–79.
- Козлов Р.С., Мартинович А.А., Дехнич А.В.** (2008) Сравнение *in vitro* эффективности цефтриаксона и цефтриаксона/сульбактама в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов семейства *Enterobacteriaceae*. Внутр. мед., 5–6(11–12): 84–86.
- Міністерство охорони здоров'я України** (2007) Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html).
- Страчунський А.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В.** (2004) Клиническая фармакология антибиотиков. СГМА, Смоленск, 128 с.
- Чучалина А.Г., Гельфанд Б.Р.** (2009) Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 11(2): 100–142.
- Яковлев С.В.** (2005) Амоксициллин/сульбактам — новые возможности преодоления резистентности. РМЖ (Русский медицинский журнал), 21: 1418–1422.
- Alvarez-Lerma F.** (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med., 22(5): 387–394.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America** (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171(4): 388–416.
- Antonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al.** (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med., 106(2): 196–204.
- Bregeon F., Cais V., Carret V. et al.** (2001) Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology, 94(4): 554–560.
- Celis R., Torres A., Gatell J.M. et al.** (1988) Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest, 93(2): 318–324.
- Chambers H.F.** (2006) Ceftobiprole: *in vivo* profile of a bactericidal cephalosporin. Clin. Microbiol. Infect., 12 Suppl. 2: 17–22.
- Cunha B.A.** (2001) Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. Med. Clin. North. Am., 85(1): 79–114.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A.** (2002) Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 57(10): 847–852.
- Eller J., Ede A., Schaberg T. et al.** (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest, 113(6): 1542–1548.
- Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L. et al.** (1990) Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. Am. Rev. Respir. Dis., 142(5): 1004–1008.
- Fuda C., Hesek D., Lee M. et al.** (2006) Mechanistic basis for the action of new cephalosporin antibiotics effective against methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Biol. Chem., 281(15): 10035–10041.
- Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L. et al.** (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159(4 Pt 1): 1249–1256.
- Iregui M., Ward S., Sherman G. et al.** (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest, 122(1): 262–268.
- Kirtland S.H., Corley D.E., Winterbauer R.H. et al.** (1997) The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest, 112(2): 445–457.
- Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J.** (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest, 115(2): 462–474.
- Kollef M.H., Silver P., Murphy D.M., Trovillion E.** (1995) The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest, 108(6): 1655–1662.
- Kovacs K., Paterson D.L., Yu V.L.** (1998) Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*: Therapeutic Issues; Resistance; Pneumonia; Endocarditis; and Infections of the GI Tract, Bone and Joint, and Urinary Tract. Infect. Med., 15: 385–394.
- Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al.** (2013) Antibiotic resistance—the Need for global solutions. Lancet Infect. Dis., 13(12): 1057–1098.
- Livermore D.M.** (2002) Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst Nightmare? Clin. Infect. Dis., 34(5): 634–640.
- Miravitles M., Espinosa C., Fernández-Laso E. et al.** (1999) Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest, 116(1): 40–46.
- Niederman M.S.** (2000) Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis. Semin. Respir. Infect., 15(1): 59–70.
- Rello J., Ausina V., Ricart M. et al.** (1993) Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest, 104(4): 1230–1235.
- Rello J., Sa-Borges M., Correa H. et al.** (1999) Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 160(2): 608–613.
- Sahm D.F., Thornsberry C., Mayfield D.C. et al.** (2002) *In vitro* activities of broad-spectrum cephalosporins against nonmeningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae*: MIC interpretation using NCCLS M100-S12 recommendations. J. Clin. Microbiol., 40(2): 669–674.
- Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al.** (1998) Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157(5 Pt 1): 1418–1422.
- Sumpradit N., Chongtrakul P., Anuwong K. et al.** (2012) Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand. Bull. World Health Organ., 90(12): 905–913.
- Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R. et al.; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee** (2004) Guidelines for preventing health-care — associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm. Rep., 53(RR-3): 1–36.
- Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A. et al.** (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157(2): 531–539.
- Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al.** (1997) Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch. Chest. Dis., 52(1): 43–47.

Получено 23.08.2016