



Ингибиторозащищенные цефалоспорины при лечении ВЗОМТ

В современном мире воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – одна из наиболее широко распространенных патологий. В США ВЗОМТ ежегодно являются причиной 2,5 млн визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств [1, 2]. Как правило, ВЗОМТ являются результатом восходящей инфекции, которая может привести к развитию эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, tuboовариальных абсцессов и пельвиоперитонита. Спектр наиболее значимых микроорганизмов включает возбудителей инфекций, передающихся половым путем: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, анаэробы и грамотрицательные аэробные палочки. Если в 40-70-е годы XX века ведущее место среди них занимали неспорообразующие грамположительные аэробы (стрептококк 31,4%, стафилококк 54,5%), то уже с 80-х годов большинство исследователей сходятся во мнении, что основным инициатором ВЗОМТ после *N. gonorrhoeae* и *Ch. trachomatis* являются полимикробные ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотелла, фузобактерии) и грамположительных (пептострептококки и клостридии) анаэробных микроорганизмов, аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры [3, 4].

Таким образом, полиэтиологический характер и широкий спектр потенциальных возбудителей ВЗОМТ определяют две основные тенденции современной антибактериальной терапии этой патологии – использование препаратов широкого спектра действия или комбинаций антибактериальных средств. В зависимости от тяжести состояния пациентки, амбулаторного или стационарного режима применяются различные схемы лечения ВЗОМТ. Парентеральная антибиотикотерапия при ведении таких больных включает применение защищенных β-лактамов в сочетании с доксициклином или макролидами [4]. При этом во многих схемах амбулаторной и стационарной антибиотикотерапии широко используется группа цефалоспоринов как имеющая солидную доказательную базу и характеризующаяся уровнем доказательности А (UK National Guideline for the PID Management, 2010). Как показывает практика, в многопрофильных больницах на долю β-лактамов антибиотиков приходится около 80% от общего объема применяемых химиотерапевтических средств, а цефалоспорины по частоте использования занимают ведущее положение среди β-лактамов [5]. С учетом особенностей антимикробного спектра действия на сегодняшний

день в схемах лечения используются цефалоспорины II-IV поколения. Цефалоспорины II поколения (цефуроксим) имеют сходную с таковой I поколения антистафилококковую активность, но эффективнее в отношении пневмококков, и характеризуются более широким спектром активности в отношении грамотрицательных бактерий за счет *Haemophilus influenzae* и (частично) *Enterobacter spp.* Цефалоспорины III поколения относятся к препаратам широкого спектра действия и обладают более выраженной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (цефотаксим, цефтриаксон) и дополнительно против *Pseudomonas aeruginosa* (цефоперазон и цефтазидим), однако они менее активны по отношению к стафилококкам. Цефалоспорины IV поколения (цефепим) эффективны как против кокковой флоры, так и грамотрицательных бактерий, но менее активны по отношению к анаэробам (Зубков М.Н., 2003).

Однако нередко при применении этих препаратов не достигается ожидаемый эффект, что обусловлено неуклонным увеличением числа резистентных штаммов практически всех видов микроорганизмов. В 80% случаев резистентность развивается за счет продукции микробными клетками β-лактамаз. Наибольшую угрозу представляют β-лактамазы расширенного спектра, гидролизующие практически все цефалоспорины. Для предупреждения разрушения β-лактамов, в т.ч. цефалоспоринов, применяют ингибиторы β-лактамаз, одним из которых является сульбактам. Механизм действия сульбактама заключается в проникновении внутрь бактериальной клетки и инактивации ферментов, что позволяет антибиотику достичь своей мишени. Являясь полусинтетическим производным пеницилловой кислоты, сульбактам обладает свойствами «идеального» ингибитора β-лактамаз (Kazmierczak A., 2005), а именно:

- высокая стабильность и активность в жидких средах;
- возможность применения как внутрь, так и парентерально (внутримышечно и внутривенно);
- хорошее проникновение в ткани организма;
- не индуцирует выработку β-лактамаз;
- проявляет самостоятельную бактерицидную активность в отношении *N. gonorrhoeae* и *Acinetobacter spp.*

В отличие от другого ингибитора β-лактамаз – клавуланата – сульбактам более стабилен в водном растворе, обладает самостоятельной антибактериальной активностью и более устойчив к действию большинства плазмидных β-лактамаз [6].

В сочетании с цефалоспорином III поколения цефтриаксоном сульбактам входит в состав ингибиторозащищенного препарата Цефтракам.



Наличие цефтриаксона в составе препарата обуславливает его активность в отношении грамотрицательных (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и др.), грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и др.) аэробных, а также анаэробных (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.) микроорганизмов. Учитывая особую значимость гонококковой инфекции в развитии ВЗОМТ, следует отметить высокую активность цефтриаксона в отношении *N. gonorrhoeae*, в т.ч. штаммов, образующих и не образующих пенициллиназу.

Особенность действия сульбактама состоит в том, что при распаде его молекулы разрушается фермент цефтриаксоназа [7]. Следовательно, комбинация цефтриаксона и сульбактама натрия активна в отношении всех традиционно чувствительных к цефтриаксону грамположительных и грамотрицательных бактерий и анаэробов, а также в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином первых поколений и аминогликозидам. Традиционно цефтриаксон широко используется у пациенток гинекологических стационаров в составе периоперационной профилактики, в лечении инфекционно-воспалительных процессов, таких как эндометрит (в т.ч. послеродовой), аднексит, сальпингит, а также в купировании инфекционных осложнений аборт. Назначение больным с вышеперечисленной патологией Цефтрактама, который характеризуется усиленной активностью за счет комбинации цефтриаксона с сульбактамом, является оптимальным решением в ситуации, когда существует подозрение на наличие резистентности к другим антибактериальным средствам.

Еще одним из широко известных среди практикующих акушеров-гинекологов цефалоспоринов III поколения является цефоперазон. Отличительными свойствами данного антибиотика широкого спектра действия, охватывающего грамположительные и грамотрицательные бактерии, является его высокая активность в отношении патогенных анаэробов и синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) — одного из наиболее значимых возбудителей нозокомиальных инфекций.

Преимущество комбинации цефоперазона с сульбактамом (Цефопектам) состоит в расширении антимикробного спектра за счет грамотрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра и устойчивых к незащищенным цефалоспорином, и появлении дополнительной активности против госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* и анаэробов, в частности *Bacteroides fragilis*, резистентных к большинству цефалоспоринов (Wexler H.M., Finegold S.M., 1988) [5].

Таким образом, смешанная аэробно-анаэробная этиология инфекционно-воспалительных процессов органов малого таза соответствует антимикробному

спектру действия комбинации цефоперазон/сульбактам (Зубков М.Н., 2003). В многоцентровом исследовании (Fukui H., Eguchi K., Sekiba K. et al., 1989) была продемонстрирована клиническая эффективность данной комбинации у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями женских половых органов (аднексит, пельвиоперитонит, абсцесс в малом тазу, параметрит, бартолинит, вторичная хирургическая инфекция, сепсис) в 82% случаев, при частичном улучшении состояния у 16% больных и отсутствии эффекта в одном случае. В другом многоцентровом исследовании (Nakahara K., Naitoh H., Murakami T. et al., 1996) сходные результаты были получены при лечении женщин с эндометритами и тазовыми перитонитами.

Ранее проведенное комплексное исследование [8] эффективности лечения гнойных хирургических инфекций у гинекологических больных цефоперазоном/сульбактамом, наряду с изучением их концентраций в тканях матки и чувствительности аэробных и анаэробных микробных изолятов к антибиотикам, показало, что сульбактам потенцирует активность цефоперазона против патогенов соответствующей локализации; тканевые концентрации комбинированного препарата достаточны для подавления этиологически значимых микробных агентов, а клиническая и бактериальная эффективность достигает 93% при низкой (1%) частоте нежелательных реакций.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что эффективность схемы лечения ВЗОМТ напрямую зависит от правильного выбора антибактериальных препаратов. Современные антибиотики, используемые в условиях стационара, должны иметь максимально широкий спектр действия, охватывающий аэробные и анаэробные патогены, а также сохранять высокую активность в отношении ключевых возбудителей. Учитывая способность быстрого достижения пиковой концентрации при парентеральном введении, а также результаты множества клинических исследований, применение таких препаратов как Цефтрактам и Цефопектам как для лечения ВЗОМТ, так и с целью периоперационной профилактики расширяет возможности антибактериальной терапии и способствует преодолению резистентности микроорганизмов.

Список использованной литературы

- Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2002; 51 (RR-6): 48-52.
- Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии /под ред. Г.М. Савельевой. — М.: МИА, 2006. — С.487-501.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации. — М., 2005. — 11с.
- Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 1. — С.78-85.
- Зубков М.Н. Клинико-фармакологическое обоснование применения ингибиторозащищенного цефалоспорином при тяжелых хирургических инфекциях // Фарматека. — 2003. — № 15.
- Kazmierczak A. β -Lactamase Inhibitors. In: Antibacterial and antifungal Agents. Bryskier A, editor. ASM-Press (Washington DC), 2005.
- Инструкция до застосування препарату Цефтрактам.
- Cho N., Fukunaga K., Kunii K. et al. Fundamental and clinical study of sulbactam/cefoperazone in the obstetric/gynecology field. World Gynecol 1984; 36: 649-75.

①