



Применение комбинированных препаратов повышает эффективность лечения инфекционно-воспалительных процессов

В настоящее время наиболее часто используемыми в клинической, в т.ч. гинекологической, практике антимикробными препаратами являются цефалоспорины третьего поколения. Возникновение бактериальной резистентности сместило фокус внимания специалистов в направлении комбинации β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз. Чрезмерное использование карбапенемов и увеличение устойчивости микроорганизмов к этим лекарственным средствам также способствует расширению применения комбинированных препаратов.

В восьми медицинских центрах Китая в течение 5 лет (2005–2009) проводилось клиническое исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности терапии препаратом цефтриаксон/сульбактам инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к цефтриаксону, по сравнению с эффективностью цефоперазона/сульбактама в отношении бактерий, устойчивых к цефоперазону (Xin X., Jian L. et al., 2013). Поскольку в этой стране сочетание цефоперазон/сульбактам давно и успешно применяется в лечении различных инфекций, данный препарат был выбран в качестве контроля для тестирования эффективности и безопасности цефтриаксона/сульбактама.

В исследование были включены пациенты ($n = 285$) в возрасте от 18 до 65 лет, получавшие антибактериальную терапию по поводу бактериальной инфекции разной локализации амбулаторно или в условиях стационара. К критериям отбора относились также отсутствие улучшения состояния больных после трех дней лечения цефтриаксоном или цефоперазоном и выделение культур бактерий, продуцирующих β -лактамазу. У пациентов, вошедших в основную группу (лечение цефтриаксоном/сульбактамом), изоляты были устойчивы к цефтриаксону, но чувствительны к цефтриаксону/сульбактаму. В то же время у пациентов

контрольной группы (лечение цефоперазоном/сульбактамом) изоляты были устойчивы к цефоперазону, но чувствительны к цефоперазону/сульбактаму. В группе цефтриаксона/сульбактама было выделено 129 цефтриаксон-устойчивых грамтрицательных штаммов. Уровень эрадикации возбудителя после лечения составил 84,5%. Среди пяти грамположительных бактериальных культур, устойчивых к цефтриаксону, были изолированы три штамма гемолитического и два — золотистого стафилококков. Уровень эрадикации возбудителя — 60%. В группе цефоперазона/сульбактама выявлено 120 грамтрицательных штаммов, устойчивых к цефоперазону. Уровень эрадикации возбудителя составил 83,33%. Также были выделены девять грамположительных штаммов, устойчивых к цефоперазону, в т.ч. шесть гемолитического и три золотистого стафилококков. Уровень эрадикации был равен 88,89%.

В целом более высокая клиническая эффективность определялась у пациентов в группе цефтриаксона/сульбактама по сравнению с группой цефоперазона/сульбактама, однако разница не была статистически значимой. В первой группе полное выздоровление произошло у 39,55% пациентов, а во второй — у 36,43%. Уровень эффективности в каждой группе составил 85,07 и 79,84% соответственно. Оба противомикробных препарата были одинаково эффективны против инфекций, вызванных грамтрицательными бактериями ($p > 0,05$). В то же время показатель эффективности в лечении заболеваний, вызванных грамположительными бактериями, в группе цефоперазона/сульбактама был значительно выше, чем в группе цефтриаксона/сульбактама ($p < 0,05$). Общие уровни эрадикации возбудителей составили 83,58% в группе цефтриаксона/сульбактама и 83,72% в группе цефоперазона/сульбактама. Бактериологические показатели эффективности в отношении всех и отдельно грамтрицательных



или грамположительных патогенов были сопоставимы между группами в течение семидневного периода наблюдения.

В данном исследовании продемонстрирована хорошая переносимость обоих препаратов. Побочные эффекты наблюдались у 18 (7,48%) пациентов, получавших цефтриаксон/сульбактам, и у 11 (7,8%) лиц, пролеченных цефоперазоном/сульбактамом. События, связанные с применением лекарственного средства, были определены в 15 (10,42%) случаях в группе цефтриаксона/сульбактама и в 10 (7,09%) – в группе цефоперазона/сульбактама. Среди клинических побочных реакций чаще всего наблюдались сыпь, головная боль, тошнота, диарея; отмечены изменения лабораторных показателей – лейкопения и незначительное повышение уровня аланинаминотрансферазы.

Результаты этого исследования показали, что цефтриаксон/сульбактам столь же эффективен, как и цефоперазон/сульбактам в отношении клинического излечения (36,43 против 39,55%), уровня эффективности (85,07 против 79,84%) и бактериальной эрадикации (83,58 против 83,72%).

Низкие уровни излеченности, вероятно, обусловлены состоянием пациентов и иногда встречающимся несоответствием активности *in vitro* и клинических исходов для резистентных штаммов. Изучение чувствительности изолятов *in vitro* продемонстрировало значительную антибактериальную активность цефтриаксона/сульбактама с общим уровнем 84,88%. Минимальные ингибирующие концентрации, необходимые для воздействия на все микробные штаммы, значительно ниже у цефтриаксона/сульбактама по сравнению с некомбинированным цефтриаксоном, что согласуется с результатами работы других исследователей. Установлено, что цефтриаксон не обладает адекватной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Комбинация его с сульбактамом повышает степень антимикробной активности против этих видов микроорганизмов. Следовательно, цефтриаксон/сульбактам может быть альтернативой цефоперазону/сульбактаму для лечения инфекций, вызванных этими резистентными по своей природе бактериями.

Таким образом, результаты исследования позволили авторам сделать вывод о целесообразности применения комбинации антибиотиков

с ингибиторами β -лактамаз в лечении бактериальных инфекций, вызванных резистентными к цефтриаксону и цефоперазону штаммами. При этом доказано, что цефтриаксон/сульбактам и цефоперазон/сульбактам обладают равной эффективностью и безопасностью.

Преодоление бактериальной устойчивости является актуальной проблемой в акушерско-гинекологической практике. Применение комбинированных антибактериальных препаратов оправданно в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, часто вызываемых резистентными микроорганизмами.

На фармакологическом рынке Украины комбинация цефалоспоринов и ингибитора β -лактамаз представлена в виде препаратов Цефтрактам (цефтриаксон 500 мг или 1000 мг и сульбактам 250 мг или 500 мг) и Цефопектам (цефоперазон 500 мг или 1 г и сульбактам 500 мг или 1 г). Показаниями к назначению данных медикаментов являются инфекционно-воспалительные процессы любой локализации.

Комбинация сульбактама и цефтриаксона в препарате Цефтрактам является активной относительно всех микроорганизмов, чувствительных к цефтриаксону, а именно грамположительных и грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Кроме того, препарат активен в отношении микроорганизмов, стойких к пенициллинам, цефалоспорином первых поколений, аминогликозидам.

Цефопектам проявляет активность относительно всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону, а именно грамположительных и грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* и анаэробных микроорганизмов. Помимо этого, наблюдается синергизм действия составляющих: в комбинации минимальные концентрации, подавляющие микроорганизмы, снижаются приблизительно в 4 раза по сравнению с таковыми для каждого компонента отдельно.

Подготовила Виктория Лисица
По материалу: Xin X., Jian L., Xia X. et al.

A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone/sulbactam compared with cefoperazone/sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013 Dec 9;12:38.

①