

В.В. Вашук, к.м.н., В.П. Андрищенко, д.м.н., професор, Т.П. Кирик, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
Т.В. Хомченко, Центр легеневого здоров'я, м. Львів



Захищені β-лактами в сучасній терапії резистентних бактеріальних інфекцій

Основним механізмом формування резистентності збудників інфекції є продукція β-лактамаз (БЛ), які руйнують β-лактамне кільце антибіотика. Особливо це стосується грамнегативних бактерій, які досить швидко адаптуються до селективного тиску антибіотиків; кількість нових різновидів цих ферментів постійно зростає. БЛ кодуються хромосомами чи плазмідами, а також деякими грампозитивними бактеріями (стафілококами). Зв'язування БЛ із β-лактамним антибіотиком запускає гідроліз амінного зв'язку лактамного кільця, що й призводить до інактивації антибіотика.

На сучасному етапі відомо про 500 БЛ, які поділяються на чотири молекулярні класи (А, В, С, D) та групи за класифікацією Bush (табл. 1). Існує також клінічна класифікація БЛ за Richmond і Sykes. Широковживаною є структурна класифікація БЛ, відповідно до якої розрізняють серинові БЛ (містять амінокислоту серин в активному центрі; класи А, С, D) та метало-β-лактамази (МБЛ; клас В) – з іоном цинку в активному центрі. Продукція БЛ розширеного спектра (БЛРС) – один із найбільш поширених і клінічно значущих механізмів резистентності ентеробактерій до сучасних β-лактамних антибіотиків, які здатні розщеплювати оксиміно-β-лактами (цефалоспорины III-IV поколінь, азтреонам, пеніциліни) та проявляють чутливість до інгібіторів (клавуланової кислоти, сульбактаму, тазобактаму й інших нових інгібіторів БЛ) [2, 4, 7].

У класі А розрізняють сім груп. Група 2а БЛ гідролізує природні й напівсинтетичні пеніциліни, є чутливою до інгібіторів. Плазмідна локалізація генів резистентності притаманна всім групам. Решта груп класу А – БЛ широкого спектра (крім пеніцилінів гідролізують цефалоспорины I покоління) та БЛРС (гідролізують природні й напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорины I-III поколінь; окремі БЛ є резистентними до інгібіторів). Класи В, С, D синтезують тільки грамнегативні бактерії, характерною є хромосомна локалізація генів. БЛ класу В гідролізують усі β-лактамні антибіотики, в тому числі карбапенеми, та є резистентними до інгібіторів. БЛ класу С гідролізують

природні й напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорины I-III поколінь, є нечутливими до інгібіторів. БЛ класу D гідролізують усі β-лактами та є малочутливими до інгібіторів. БЛРС руйнують також монобактами, що призводить до неефективності більшості «стартових» антибіотиків і свідчить про наявність полірезистентної флори. Здатність до продукції БЛРС властива грамнегативним бактеріям, більшість з яких є нозокоміальними штамами (*K. pneumoniae*, *E. coli*). У таких випадках застосовуються захищені β-лактами (містять інгібітори БЛ).

До механізмів антибіотикорезистентності мікроорганізмів відносять формування біоплівки. Бактерії продукують хімічні речовини (аутоіндуктори), котрі зв'язуються з рецепторами на поверхні мембрани сусідніх бактерій, активізують сигнальні шляхи, під впливом яких змінюється експресія окремих генів. Зміна транскрипційної активності генів спричиняє посилення вірулентності, формування біоплівки й інші процеси, котрі захищають колонії від руйнування. Наразі існує думка, що всі хронічні інфекційні захворювання зумовлені формуванням біоплівки. При досягненні певної стадії розвитку останніх від них відділяються частинки, котрі розносяться макроорганізмом, і відбувається формування нових біоплівок. Доведено, що бактерії активно взаємодіють між собою, незалежно від приналежності до колоній. Одна з форм міжклітинної взаємодії бактерій дістала назву «відчуття кворуму»

(quorum sensing) та є властивою бактеріальним колоніям певної порогової кількості. Відомо про понад 100 речовин, які пригнічують механізми «відчуття кворуму» й руйнують біоплівку патогенних мікробів [5, 8].

Сучасні методи діагностики та типування БЛ поділяються на фенотипічні та генотипічні. До фенотипічних методів належать: хромогенні тести для виявлення продукції БЛ; аналіз антибіотикограми; скринінгові методи виявлення БЛРС; ізоелектричне фокусування; дослідження ферментативної кінетики – спектрофотометрія та рН-статичне титрування. Генотипічні методи включають: секвенування генів БЛ; ДНК-гібридизацію; полімеразну ланцюгову реакцію; поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів; одноланцюговий конформаційний поліморфізм. Методи пошуку генів і мутацій, які мають за основу аналіз ДНК, безперечно, є значно швидшими й точнішими за класичні методи визначення резистентності [4, 7].

Важливе клінічне й епідеміологічне значення має продукція різними видами мікроорганізмів набутих МБЛ. Небезпечність ферментів цього класу зумовлена їхньою високою каталітичною активністю та широким спектром субстратної специфічності, що включає практично всі β-лактамні антибіотики. За останнє десятиріччя описано п'ять генетичних груп набутих МБЛ, найбільше клінічне значення серед яких отримали ферменти типів VIM та IMP [4]. Отже, швидка верифікація наявності цього класу БЛ набуває неабиякої

актуальності. Компанія NG Biotech у співпраці з французькою Комісією з альтернативних енергій та атомної енергії (CEA) та Французьким довідковим центром AMR (CNR) розробили діапазон швидких тестів на протимікробну стійкість LFIA. Через 15 хв із колонії бактерій такими тестовими системами, як NG-тест CARBA 5, стає можливим одночасно виявити й ідентифікувати п'ять основних карбапенемаз: NDM, OXA-48-подібних, KPC, VIM та IMP. Також доступні NG-тест CTX-M MULTI та NG-тест MCR-1 для верифікації БЛРС і резистентності до колістину відповідно. Для завершення діапазону ідентифікації БЛ подальші випробування будуть запуснені впродовж 2019 року (www.ngbiotech.com/antibiotic-resistance).

Інгібіторозахищені β-лактами

Раніше з-поміж перспективних шляхів подолання антибіотикорезистентності перевага віддавалась інтенсифікації розробки та впровадження нових антибактеріальних препаратів, більшість з яких належала до класу β-лактамів. β-лактами є найширше використовуваним класом антибіотиків. Із моменту відкриття у 1920-х роках бензилпеніциліну низка нових похідних пеніциліну та споріднених класів β-лактамів застосовуються в медичній практиці: цефалоспорины, цефаміцини, монобактами й карбапенеми. Кожен новий клас β-лактамів був розроблений або для розширення спектра активності стосовно різних видів бактерій або для вирішення специфічних механізмів резистентності, котрі виникали в цільовій бактеріальній популяції. Одним із напрямів подолання опору бактерій є комбінація інгібіторів БЛ (БЛРС, цефалоспоринази та серинові карбапенемази) й β-лактамів [1, 7].

Інгібітори БЛ – це хімічні сполуки, що незворотно зв'язуються з БЛ бактерій та інактивують їх, зберігаючи активність β-лактамного кільця антибіотиків. Під час цього процесу інгібітори БЛ руйнуються, у зв'язку з чим вони дістали назву «суїцидальних» інгібіторів. Ці сполуки мають незначну самостійну активність проти патогенних мікроорганізмів, але в клінічній практиці застосовуються виключно в комбінації з β-лактамними антибіотиками – пеніцилінами, цефалоспоринами та карбапенемами. Інгібітори БЛ за хімічною структурою поділяються на похідні β-лактамних антибіотиків і препарати з відмінною від β-лактамів структурою молекули. Похідні β-лактамних антибіотиків можна поділити на похідні пеніциланової кислоти,

Таблиця 1. Класифікація БЛ (модифіковано та наведено за Bush K. et al., 2010; Дуда та співавт., 2015)					
Група	Молекулярний клас (підклас)	Субстратний профіль	Інгібування клавулановою кислотою чи тазобактамом	Характеристика	Представники
1	С	Цефалоспорины	Ні	Більшою мірою гідролізують цефалоспорины, ніж бензилпеніцилін, гідролізують цефаміцини	<i>E. coli</i> , AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	С	Цефалоспорины	Ні	Підвищений гідроліз цефтазидиму та часто інших оксиміно-β-лактамів	GC1, CMY-37
2a	А	Пеніциліни	Так	Більшою мірою гідролізують бензилпеніцилін, аніж β-лактами	PC1
2b	А	Пеніциліни, ранні цефалоспорины	Так	Однаковою мірою гідролізують цефалоспорины та бензилпеніциліни	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	А	Цефалоспорины широкого спектра, монобактами	Так	Підвищений гідроліз оксиміно-β-лактамів (цефотаксиму, цефтазидиму, цефтріаксону, цефепіму, азтреонаму)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	А	Пеніциліни	Ні	Резистентність до клавуланової кислоти, сульбактаму й тазобактаму	TEM-30, SHV-10
2ber	А	Цефалоспорины широкого спектра, монобактами	Ні	Підвищений гідроліз оксиміно-β-лактамів у поєднанні з резистентністю до клавуланової кислоти, сульбактаму й тазобактаму	TEM-50
2c	А	Карбеніцилін	Так	Підвищений гідроліз карбеніциліну	PSE-1, CARB-3
2ce	А	Карбеніцилін, цефепім	Так	Підвищений гідроліз карбеніциліну, цефепіму, цефпірому	RTG-4
2d	D	Клоксацилін	Варіабельно	Підвищений гідроліз клоксациліну й оксациліну	OXA-1, OXA-10
2de	D	Цефалоспорины широкого спектра, карбапенеми	Варіабельно	Гідролізують клоксацилін або оксацилін і оксиміно-β-лактами	OXA-11, OXA-15
2df	D	Карбапенеми	Варіабельно	Гідролізують клоксацилін або оксацилін і карбапенеми	OXA-23, OXA-48
2e	А	Цефалоспорины широкого спектра	Так	Гідролізують цефалоспорины, інгібуються клавулановою кислотою	SepA
2f	А	Карбапенеми	Варіабельно	Підвищений гідроліз карбапенемів, оксиміно-β-лактамів, цефаміцинів	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	В (B1) В (B3)	Карбапенеми	Ні	Гідроліз широкого спектра, включаючи карбапенеми, але не монобактами	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	В (B2)	Карбапенеми	Ні	Переважає гідроліз карбапенемів	CphA, Sfh-1

Продовження на стор. 20.

В.В. Вашук, к.м.н., В.П. Андрущенко, д.м.н., професор, Т.П. Кирик, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
Т.В. Хомченко, Центр легеневого здоров'я, м. Львів

Захищені β-лактами в сучасній терапії резистентних бактеріальних інфекцій

Продовження. Початок на стор. 19.

до яких належать сульбактам і тазобактам, і клавуланову кислоту. До інгібіторів БЛ, які мають відмінну від β-лактамною структуру, належать нові представники цієї групи препаратів – авібактам, релебактам і ваборбактам (табл. 2).

Таблиця 2. Активність інгібіторів БЛ щодо деяких ферментів [1] (модифіковано за Богун Л.В., 2007)				
Інгібітор	Активність стосовно класу БЛ			
	A	B	C	D
Клавуланат	++	-	-	B
Сульбактам	+	-	+/-	B
Тазобактам	++	-	+/-	B
Авібактам	++	+/-	++	B
Релебактам	++	+/-	++	B
Ваборбактам	++	+/-	++	B
Примітки: високий ступінь інгібування ферментів ++, помірний +, низький +/-, змінний у межах класу B (ОХА-2, ОХА-3 можуть бути чутливими).				

Інгібітори БЛ мають здатність пригнічувати більшість плазмідних і частину хромосомних БЛ, за винятком БЛРС і хромосомальних БЛ класу C. Так, клавуланова кислота має більшу активність щодо плазмідних БЛ, а сульбактам – щодо хромосомальних. Нові інгібітори БЛ релебактам і ваборбактам мають здатність пригнічувати карбапенемази. Інгібітори БЛ застосовуються в різних комбінаціях із β-лактамними антибіотиками як перорально, так і парентерально. Клавуланова кислота в поєднанні з амоксициліном може застосовуватися перорально та внутрішньовенно (в/в), у поєднанні з тикарциліном – виключно парентерально. Сульбактам у комбінації з ампіциліном, цефоперазоном і цефтріаксоном застосовується парентерально, а в комбінації з амоксициліном може застосовуватися перорально, внутрішньом'язово (в/м) і в/в. Тазобактам у поєднанні з піперациліном застосовується виключно в/в. Авібактам у поєднанні з цефтазидимом застосовується парентерально. Релебактам з іміпенемом, ваборбактам із меропенемом застосовуються в/в при госпітальних пневмоніях, ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ) та інтраабдомінальних інфекціях (ІАІ).

Найбільш активними інгібітори є стосовно БЛ, які кодуються плазмідними генами (включаючи БЛРС, що руйнують цефтазидим і цефотаксим). Однак у терапевтичних дозах ці сполуки не діють

на кодовані хромосомними генами БЛ 1 типу, котрі продукуються грамнегативними паличками (*Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*). Їх продукція починається зазвичай у відповідь на лікування цефалоспоринами II-III поколінь [1-5]. У таблиці 3 наведено наявні й нові комбінації β-лактамів і інгібіторів БЛ, які застосовуються при лікуванні різних типів бактеріальних інфекцій.

Так, клавуланова кислота має здатність незворотно блокувати БЛ більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, добре всмоктується в разі прийому всередину, входить до складу комбінованих препаратів з амоксициліном для прийому всередину та тикарциліном для введення в/в. Амоксицилін/клавуланат активний (in vitro та in vivo) стосовно стафілококів, які продукують БЛ, а також *Haemophilus influenzae*, гонококів і *Escherichia coli*. Позитивний ефект отримано в разі призначення всередину амоксициліну/клавуланату в поєднанні з ципрофлоксацином хворим, у яких на тлі хіміотерапії виникали лихоманка й нейтропенія. Амоксицилін/клавуланат успішно застосовується при гострому середньому отиті в дітей, при синуситах, укушених ранах, флегмонах і синдромі діабетичної стопи. Додавання клавуланової кислоти розширює протимікробний спектр тикарциліну, надаючи йому схожості з іміпенемом/циластатиним. Тикарцилін/клавуланат діє на аеробні грамнегативні палички, *Staphylococcus aureus* і *Bacteroides spp.* Однак активність тикарциліну/клавуланату щодо *Pseudomonas spp.* не вище, ніж у тикарциліну без інгібітора. При нирковій недостатності дози відповідно до кліренсу креатиніну зменшують. Застосування тикарциліну/клавуланату особливо доцільно в разі змішаної нозокоміальної інфекції. Часто його поєднують з одним з аміноглікозидів.

Сульбактам подібний за будовою до клавуланової кислоти. Його можна приймати всередину чи вводити парентерально разом із β-лактамами. Сульбактам випускають у вигляді комбінованого препарату з ампіциліном для введення в/в та в/м. Ампіцилін/сульбактам має високу активність стосовно коків (у тому числі штамів *Staphylococcus aureus*, продукують БЛ), грамнегативних аеробів (окрім *Pseudomonas spp.*) і анаеробів.

Препарат успішно застосовують для лікування змішаних інфекцій органів черевної порожнини й малого таза. Хворим із порушенням функції нирок дозу препарату слід також знижувати.

У комбінованому препараті цефоперазон/сульбактам співвідношення діючих речовин становить 1:1. У порівнянні з цефоперазоном він значно активніший проти мікроорганізмів, які утворюють БЛ грамнегативних бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактер. На відміну від інших цефалоспоринов препарат діє на *B. fragilis* та інші неспорутворювальні анаероби, тому при інфекціях черевної порожнини й малої миски може застосовуватися у вигляді монотерапії. Активність стосовно синьогнійної палички зіставна з такою цефоперазону. За іншими параметрами (фармакокінетика, небажані реакції) цефоперазон/сульбактам практично не відрізняється від цефоперазону. Препарат застосовується в лікуванні тяжких позалікарняних і нозокоміальних (у тому числі синьогнійної) інфекцій: інтраабдомінальних, шкіри та м'яких тканин, нейтропенії та сепсису.

Цефтріаксон/сульбактам є антибіотиком, який має розширений спектр антибактеріальної активності: він активний стосовно більшості збудників інфекцій різної локалізації, в тому числі штамів, які продукують БЛРС. Важливим є те, що цефтріаксон і сульбактам не взаємодіють між собою й не змінюють фармакокінетичні показники один одного. Спектр клінічного використання цефтріаксону/сульбактаму не відрізняється від такого цефтріаксону, що є, ймовірно, найчастіше використовуваним цефалоспорином III покоління. Додавання до нього сульбактаму збільшує мікробіологічну активність за рахунок зв'язування сульбактаму з пеніцилінозв'язувальними білками, на які не діє цефтріаксон; розширює спектр антибактеріальної активності за рахунок мікроорганізмів, які продукують цефалоспориноми (насамперед це стосується БЛРС); дає змогу долати резистентність, спричинену БЛРС групи 2be, оксациліназами групи 2d, цефалоспоринозами групи 2e та навіть карбапенемазами (котрі не містять іони цинку в активному центрі – група 2f). Інгібіторозахищений цефтріаксон розширює арсенал лікарських засобів у терапії проблемних пацієнтів, зокрема при тяжких

позалікарняних і нозокоміальних пневмоніях, спричинених продуцентами БЛРС.

Тазобактам є похідним сульфопеніциланової кислоти. Як і інші інгібітори БЛ, він малоактивний щодо індукованих БЛ ентеробактерій, кодованих хромосомними генами, але пригнічує більшість БЛ, які кодуються плазмідними генами, в тому числі деякі з БЛРС. Тазобактам випускається в комбінації з піперациліном. Піперацилін/тазобактам зазвичай призначають у дозі 3 г піперациліну та 375 мг тазобактаму в/в 3-6 разів на добу, тобто 9-18 г піперациліну на добу. Водночас лише піперацилін (без тазобактаму) при монотерапії тяжких інфекцій використовують у вищих дозах – 3-4 г в/м або в/в 4-6 разів на добу, тобто 12-24 г на добу. Протимікробний спектр піперациліну/тазобактаму подібний до такого тикарциліну/клавуланату. Препарат застосовується для лікування тяжкої пневмонії, в тому числі госпітальної та вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП); ускладнених ІСШ (зокрема пієлонефриту), ІАІ, інфекцій шкіри та м'яких тканин (у тому числі інфекції при синдромі діабетичної стопи), в пацієнтів із нейтропенією [3].

Цефтолозан/тазобактам схвалений для лікування дорослих пацієнтів з ускладненими ІСШ, спричиненими грамнегативними збудниками (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* і *Pseudomonas aeruginosa*), та за необхідності в комбінації з метронідазолом у пацієнтів з ускладненими ІАІ, спричиненими грампозитивними й грамнегативними патогенами (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* і *Streptococcus salivarius*). У багатоцентровому проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази взяли участь 726 дорослих осіб, у яких були діагностовані нозокоміальна пневмонія та ВАП. Пацієнти отримували цефтолозан/тазобактам у дозі 3 г кожні 8 год або меропенем 1 г кожні 8 год; тривалість терапії в обох групах становила від 8 до 14 днів і 14 днів, якщо інфекція була спричинена *Pseudomonas aeruginosa*. Отримані результати засвідчили, що ефективність цефтолозану/тазобактаму з метронідазолом не поступалася такій вищого за класом меропенему. За даними іншого клінічного дослідження, в пацієнтів з ускладненими ІАІ та кліренсом креатиніну >50 мл/хв клінічна ефективність лікування в групі цефтолозан/тазобактам + метронідазол становила 85,2%, у групі меропенему – 87,9%, у пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв у групі цефтолозан/тазобактам + метронідазол ефективність знизилася до 47,8% у порівнянні з 69,2% у групі меропенему. Подібні рівні ефективності спостерігалися в дослідженні за участю пацієнтів з ускладненими ІСШ. Також отримано позитивні результати клінічного дослідження III фази з вивчення ефективності цефтолозану/тазобактаму в лікуванні ускладнених ІСШ у порівнянні з левофлоксацином за критерієм «не нижче» (non-inferiority). Первинним кінцевим оцінюваним параметром були клінічне одужання й мікробіологічна ерадикація патогену через 5-9 днів після закінчення лікування. Частота пов'язаних із лікуванням небажаних явищ становила 34,7% у групі цефтолозану/тазобактаму та 34,4% – у групі левофлоксацину.

Таблиця 3. Доза та кратність уведення інгібіторозахищених антибіотиків у дорослих					
Препарат	Спосіб застосування	Разова доза, г	Максимальна добова доза, г	Кратність уведення на добу	Особливості застосування
Амоксицилін/клавуланат	В/в	2,0/0,2	6,0/0,6	2-3	Корекція дози при нирковій недостатності
Ампіцилін/сульбактам	В/в	1,0/0,5	8,0/4,0	2-4	Корекція дози при нирковій недостатності
Піперацилін/тазобактам	В/в	2,0/0,25	12,0/1,5	3-4	Корекція дози при нирковій недостатності
Тикарцилін/клавуланат	В/в	1,5/0,1	18,0/1,2	3-4	Корекція дози при нирковій недостатності
Цефоперазон/сульбактам	В/в, в/м	1,0/1,0	4,0/4,0	2-3	Корекція дози при нирковій недостатності
Цефтріаксон/сульбактам	В/в, в/м	2,0/1,0	4,0/2,0	1-2	Корекція дози при нирковій недостатності
Цефтазидим/авібактам	В/в	2,0/0,5	2,0/0,5	3	Корекція дози при нирковій недостатності
Цефтаролін/авібактам	В/в	0,6/0,6	1,8/1,8	2-3	Корекція дози при нирковій недостатності
Цефтолозан/тазобактам	В/в	1,0/0,5	1,0/0,5	3	Корекція дози при нирковій недостатності
Азтреонам/авібактам	В/в	2,0/0,6	8,0/2,4	4	Корекція дози при нирковій недостатності
Меропенем/ваборбактам	В/в	2,0/2,0	6,0/6,0	3	Корекція дози при нирковій недостатності
Іміпенем/релебактам	В/в	0,5/0,25	2,0/1,0	4	Корекція дози при нирковій недостатності

З метою мінімізації ризику розвитку антибіотикорезистентності та збереження ефективності цефтолозану/тазобактаму його застосування рекомендовано тільки для лікування інфекцій, збудники яких є доведено чутливими, чи найімовірніше чутливих до препарату штамів [9, 11, 17].

Авібактам є новим похідним класу азабіциклоалканів, не-β-лактамним інгібітором БЛ, який інгібує широкий діапазон БЛ. До них належать класи А, С, а також деякі ензими класу D, які пригнічують активність β-лактамних препаратів мультирезистентними патогенами, такими як *Pseudomonas aeruginosa* й *Enterobacteriaceae spp.* Нині авібактам перебуває в клінічній апробації в комбінації з β-лактамними антибіотиками (крім цефтазидиму) – з цефтароліном фозамілом і азтреонамом. Тоді як авібактам інгібує БЛ класу А (KPC, CTX-M, TEM, SHV), класу С (AmpC) та деякі серинові БЛ класу D (OXA-23, OXA-48), існують дані про слабкий інгібувальний ефект стосовно МБЛ класу В, таких як VIM-2, VIM-4, SPM-1, BcII, NDM-1, Fez-1. Після введення в/в максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 20-30 хв, після в/м – через 1 год. Зв'язок із білками плазми становить 7%. Препарат не метаболізується, період напіввиведення – 2,7 год. Елімінація нирками в незмінену вигляді. Комбінація авібактаму/цефтазидиму була схвалена Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) 2015 року для лікування ускладнених внутрішньочеревних інфекцій у поєднанні з метронідазолом і лікування ускладнених ІСШ, зокрема пієлонефриту, спричиненого резистентними штамми, в тому числі мультирезистентними грамнегативними бактеріями. Авібактам потенційно є першим інгібітором, який забезпечує активність стосовно стійких ензимів класу С до інших інгібіторів, що становлять особливу загрозу для лікувальних закладів. Оскільки дані з клінічної безпеки та ефективності є обмеженими, авібактам/цефтазидим зарезервований для пацієнтів віком старше 18 років, які мають обмежені альтернативні варіанти лікування чи взагалі не мають їх [13, 17, 19].

Цефтаролін/авібактам. Цефтаролін – β-лактамний антибіотик, який належить до групи цефалоспоринів і має високу активність стосовно аеробних і анаеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи резистентні штами, такі як пеніциліно- й полірезистентні штами *S. pneumoniae* та метицилінорезистентні ізоляти *S. aureus*, а також аеробні грамнегативні патогени – збудники інфекцій шкіри, м'яких тканин і дихальної системи. Вважалося, що цефтаролін не проявляє активності проти штамів *Enterobacteriaceae*, котрі продукують БЛРС групи ферментів TEM, SHV або CTX-M, серинові карбапенемази (такі як KPC), ББЛ класу В або цефалоспориноми класу С (AmpC). Мікроорганізми, що експресують ці ферменти й, отже, є резистентними до цефтароліну, спостерігаються з дуже варіабельною частотою як у різних країнах, так і в медичних установах у межах однієї країни. Впровадження в медичну практику комбінації цефтаролін/авібактам сприятиме підвищенню ефективності лікування за наявності наведених проблемних штамів. За даними

досліджень *in vitro*, цефтаролін/авібактам характеризується потужною активністю проти ентеробактерій, які продукують KPC, різні типи БЛРС (типи CTX-M) і AmpC (ферменти, опосередковані хромосомними чи плазмідними БЛ), а також проти тих, котрі продукують більш як один із цих типів БЛ. Це дає змогу розглядати цефтаролін/авібактам як терапевтичний варіант для лікування інфекцій, спричинених множинною лікарською стійкістю до ентеробактерій, так само як і стафілококів (у тому числі MRSA) та стрептококів [6, 14].

Азтреонам/авібактам. Своєрідність протимікробного спектра дії азтреонаму зумовлена тим, що він стійкий до багатьох БЛ, які продукуються грамнегативною флорою, та водночас руйнується БЛ стафілококів, бактероїдів і БЛРС. Клінічне значення має активність азтреонаму стосовно багатьох мікроорганізмів сімейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, ентеробактерії, клебсієла, протей, серація, цитробактер, провіденція, морганела) та *P. aeruginosa*, в тому числі нозокоміальних штамів, стійких до аміноглікозидів, уреїдопеніцилінів і цефалоспоринів. Додавання інгібітора авібактаму посилює активність азтреонаму в декілька разів (інгібує 94,1% штамів ентеробактерій, продуцентів МБЛ проти 27,9% у разі застосування азтреонаму без інгібітора); рівень активності азтреонаму/авібактаму й лише азтреонаму стосовно штамів *P. aeruginosa* й *Acinetobacter spp.*, які продукують МБЛ, є однаковим, завдяки чому можна очікувати на позитивний ефект лікування азтреонамом/авібактамом за наявності зазначених збудників. Тривають проспективні рандомізовані багатоцентрові відкриті порівняльні дослідження III фази з метою визначення ефективності, безпечності та переносимості комбінації азтреонам/авібактам ± метронідазол у порівнянні з меропенемом ± колістином для лікування тяжких інфекцій, зумовлених грамнегативними бактеріями, включно зі стійкими до багатокомпонентних лікарських засобів збудниками, котрі продукують МБЛ за умови лікування ускладнених ІАІ [17].

Релебактам є не-β-лактамним біциклічним діазабіциклооктаном, інгібітором БЛ, структурно подібним до авібактаму, та містить додаткове піперидинове кільце у другій позиції карбонільної групи. Інгібітор проявляє активність проти класу А (зокрема БЛРС), карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC) і БЛ класу С (AmpC). Додавання релебактаму значно покращує активність іміпенему проти більшості видів *Enterobacteriaceae* (за рахунок зниження мінімальної інгібувальної концентрації у 2-128 разів) відповідно до наявності чи відсутності β-лактамазних ферментів. Проти *Pseudomonas aeruginosa* додавання релебактаму також покращує активність іміпенему (МІК зменшується у 8 разів). Зважаючи на наявні дані, додавання релебактаму не покращує активності іміпенему проти *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* та більшості анаеробів. Фармакокінетика релебактаму не змінюється при одночасному застосуванні іміпенему. Орієнтовний об'єм розподілу та період напіввиведення релебактаму становлять відповідно 18 л і 1,2-2,1 год. Виділяється нирками, а кліренс корелює з кліренсом креатиніну [12]. Дослідження фармакодинаміки *in vitro* та *in vivo* довели

пробактерицидну активність для іміпенему/релебактаму проти різних грамнегативних бактерій, які продукують БЛ. Ці дані також дають змогу фармакодинамічні параметри, котрі корелюють з ефективністю, включають кращий рівень МІК для карбапенемів і загальну експозицію інгібітора БЛ. Дані клінічних випробувань свідчать, що іміпенем/релебактам є таким само ефективним, як і іміпенем для лікування ускладнених ІАІ й ІСШ. Іміпенем/релебактам наразі перебуває у двох клінічних випробуваннях III фази для лікування іміпенеморезистентних бактеріальних інфекцій, а також асоційованої з нозокоміальною бактеріальною пневмонією, в тому числі ВАП.

Ваборбактам є ще одним новим інгібітором БЛ на основі циклічної боронової кислоти, розроблений унаслідок появи карбапенемостійких штамів *Enterobacteriaceae* та схвалений до застосування 2017 року. Меропенем/ваборбактам являє собою комбінацію карбапенему й інгібітора БЛ для лікування ускладнених ІСШ. У пацієнтів, які отримували меропенем/ваборбактам 2/2 г в/в протягом 3 год кожні 8 год, C_{max} становив $58,2 \pm 10,8$ мкг/мл для меропенему та $59,0 \pm 8,4$ мкг/мл для ваборбактаму. AUC_{0-8} дорівнював $186 \pm 33,6$ мкг/год/мл для меропенему та $204 \pm 34,6$ мкг/год/мл для ваборбактаму. Зв'язування з білками плазми для ваборбактаму в середньому становило 33%. Кліренс плазми коливався від $10,42 \pm 1,85$ до $14,77 \pm 2,84$ л/год [15]. Орієнтовний об'єм розподілу та період напіввиведення ваборбактаму становлять відповідно 18 л і 1,3-2,0 год. Як і меропенем, ваборбактам переважно виділяється нирками, а кліренс корелює з кліренсом креатиніну [12]. У ході порівняльних досліджень з оцінки ефективності меропенему/ваборбактаму (2/2 г в/в кожні 8 год) і піперациліну/тазобактаму (4/0,5 г в/в кожні 8 год) при лікуванні ускладнених ІСШ не встановлено істотної статистичної різниці між двома препаратами [15]. В іншому клінічному дослідженні при лікуванні карбапенеморезистентних інфекцій, спричинених *Enterobacteriaceae* (КРЕ), меропенемом/ваборбактамом у вищезазначеному режимі доведено зниження рівня 28-денної смертності (17,9 проти 33,3%) і кращий клінічний ефект (64,3 проти 33,3%) у порівнянні з піперациліном/тазобактамом [18].

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні TANGO I, у якому взяли участь 550 пацієнтів (60 лікувальних закладів у 17 країнах), порівнювали клінічну й бактеріологічну ефективність меропенему/ваборбактаму та піперациліну/тазобактаму за період 2014-2016 років. Клінічна ефективність меропенему/ваборбактаму становила 98,4 проти 94,0% у групі піперациліну/тазобактаму (розбіжність 4,5%; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,7-9,1). Бактеріологічна ефективність у групі меропенему/ваборбактаму становила 66,7 проти 57,7% у групі порівняння (розбіжність 9,0%; 95% ДІ від -0,9 до 18,7; $P < 0,001$). Загальна ефективність у ході лікування дорівнювала 90,6 проти 86,3% у групі порівняння [10]. Загалом меропенем/ваборбактам виявився безпечним і добре переносився. Він має сприятливі фармакокінетичні та фармакодинамічні профілі, низький рівень токсичності порівняно з іншими антибіотиками з активністю проти КРЕ. Меропенем/ваборбактам є важливим доповненням

до нинішнього озброєння протимікробних препаратів, що характеризуються активністю проти *Klebsiella pneumoniae*, котра продукує карбапенемази [16].

Низка авторів вважають, що меропенем/ваборбактам може бути перспективним варіантом лікування ускладнених ІСШ та ІАІ, спричинених ентеробактеріями, котрі є резистентними до цефтазидиму/авібактаму. Незважаючи на те що отримані дані свідчать про безпечність і добру переносимість пацієнтами меропенему/ваборбактаму, потрібні нові тривалі дослідження для остаточних висновків щодо ефективності ваборбактаму [20].

Завдяки вищенаведеним властивостям захищених β-лактамів їх відносять до основних засобів лікування проблемних мультирезистентних інфекцій. Потенційні ролі цих комбінацій включають лікування підозрілих або задокументованих інфекцій, спричинених стійкими грамнегативними збудниками, котрі продукують БЛРС, KPC та/або AmpC. Використання цих препаратів у пацієнтів із мультирезистентними інфекціями, найімовірніше, стане стандартом лікування. Нарешті, краща активність іміпенему/релебактаму проти *P. aeruginosa* може мати клінічну користь для пацієнтів з інфекцією *P. aeruginosa* чи підозрою на неї [12].

Отже, антибіотикорезистентність – це процес, який швидко розповсюджується та призводить до зростання кількості неефективних препаратів. На сьогодні резистентність мікроорганізмів зареєстрована до антибіотиків, які широко застосовуються для лікування менінгіту, захворювань, що передаються статевим шляхом, госпітальних інфекцій різної локалізації. Ця проблема однаковою мірою стосується як розвинених країн, так і тих, що розвиваються. Надмірне чи некоректне застосування антибіотиків, недостатня тривалість курсу лікування й інші відомі чинники в результаті створюють загрозу для людства загалом. Тільки координовані дії щодо стримування зростання антибіотикорезистентності в кожній окремій країні зможуть дати позитивні результати. Перспективними підходами до подолання резистентності бактерій до антибіотиків залишаються застосування комбінацій антибіотиків; проведення цільової та вузькоспрямованої антибактеріальної терапії; синтез нових сполук, які належать до відомих класів антибіотиків; пошук принципово нових класів антибактеріальних препаратів [2, 12, 20].

Висновок

Антибіотикорезистентність – глобальна проблема сьогодення. Стійкість до β-лактамів надалі зростає, особливо щодо грамнегативних бактерій унаслідок широкої терапевтичної необхідності в застосуванні цих ефективних і безпечних антибіотиків. Найпоширенішими механізмами резистентності серед грамнегативних патогенів є БЛ високого рівня стійкості, що стає основною клінічною проблемою. Можливо, найперспективнішим напрямом протидії резистентності є поява нових класів інгібіторів БЛ, які забезпечать захист деяких із найцінніших антибіотиків у клінічній практиці, принаймні на певний час.



**Впевнений шлях подолання
антибіотикорезистентності**



**Гепациф комбі 2.0 г №1 –
перший вітчизняний цефалоспорин
III покоління (цефоперазон), захищений
інгібітором β -лактамаз – сульбактамом¹**

- Сульбактам не тільки інактивує β -лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*^{3,4}
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій²

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Geracef comby

Склад: діючі речовини: *cefoperazone, sulbactam*;

1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон — 1,0 г та сульбактам — 1,0 г.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D62.

ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гепациф Комбі протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до пеніцилінів, сульбактаму, цефоперазону або будь-якого цефалоспорино.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Звичайна доза препарату Гепациф Комбі для дорослих становить 2–4 г на добу (тобто від 1 до 2 г цефоперазону на добу) внутрішньовенно або внутрішньом'язово в рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. При тяжких або рефрактерних інфекціях добову дозу препарату Гепациф Комбі можна підвищити до 8 г (тобто доза цефоперазону – 4 г) внутрішньовенно у рівномірно розподілених дозах кожні 12 годин. Рекомендована максимальна добова доза сульбактаму становить 4 г (8 г препарату Гепациф Комбі).

МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів є легкого або помірного ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, нейтропенія, лейкопенія, підвищення рівня білірубіну в крові, флебіт у місці введення, біль у місці ін'єкції, висипання, кропив'янка, еритема, ексклозітивний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стивенса-Джонсона та ін.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепациф комбі.

Міжнародне непатентоване найменування: *Cefoperazone, combinations*. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

1. За даними ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).

2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепациф комбі.

3. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей, Москва, 2009, стр.62.

4. Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций// Фарматека.-2006.-№4 -С.4-9.

Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.05.19 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
 **ARTERIUM**