

B. Spellberg, B.A. Lipsky, США

# Системная антибактериальная терапия хронического остеомиелита у взрослых

**Хронический остеомиелит – это инфекция костной ткани, не связанная с острой гематогенной диссеминацией или проникающей травмой, но распространяющаяся обычно из близлежащих структур и протекающая на протяжении нескольких недель. В эпоху антибиотикотерапии хронический остеомиелит по-прежнему остается трудноизлечимым заболеванием и характеризуется высокой частотой рецидивов после казавшегося успешным лечения. Описаны случаи рецидивов остеомиелита даже спустя десятилетия после первичного выявления. Эти рецидивы, вероятно, вызваны способностью бактерий скрываться от защитных механизмов организма при помощи внутриклеточной локализации или образования биопленки из нереплицируемых персистирующих форм. Вследствие этого врачи часто назначают при хроническом остеомиелите высокодозовую продолжительную антибактериальную терапию. Эта стандартная рекомендация основывается прежде всего на убеждении, что реваскуляризация зараженной кости занимает обычно 3-4 нед, а также учитывает опыт лечения детей с острым остеомиелитом.**

В предыдущих обзорах, посвященных данной проблеме, было отмечено, что полученных на сегодня доказательств недостаточно для определения наиболее оптимального препарата, путей введения и длительности антибактериальной терапии. Целью нового обзора стал анализ исследований, опубликованных с 1970 г., и получение ответов на 4 основных вопроса, касающихся лечения хронического остеомиелита у взрослых:

- какие антибиотики более предпочтительны;
- приемлемы ли схемы с применением пероральных препаратов в отдельных случаях;
- какова оптимальная продолжительность антибиотикотерапии;
- является ли обязательной хирургическая санация.

## Фармакология терапии остеомиелита

### Парентеральные антибиотики

При лечении остеомиелита β-лактамами антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоридами, карбапенемами) в кость проникает от 5 до 20% действующего вещества, концентрирующегося в сыворотке крови. Но поскольку при парентеральном применении β-лактамов их уровень в сыворотке крови становится весьма высоким, абсолютная концентрация их в костной ткани в большинстве случаев также превышает целевые значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) для значимых патогенов. В отличие от них, пероральные β-лактамы антибиотиков, сывороточная концентрация которых составляет примерно 10% от таковой парентеральных препаратов, вряд ли способны обеспечить адекватные уровни концентрации их в костной ткани. Проникание β-лактамов в инфицированную кость является более высоким по сравнению с неинфицированной костью, однако, вероятно, значительно снижается проникание в некротизированную часть кости, а также у пациентов с заболеваниями периферических сосудов.

Как и β-лактамы антибиотиков, ванкомицин плохо проникает в кость.

Даптомицин также слабо проникает в кость, хотя его уровень, вероятно, все же превышает МПК костных патогенов.

### Пероральные антибиотики

Результаты недавних исследований показали, что некоторые пероральные антибиотики могут достигать в костной ткани уровней, превышающих целевые МПК микроорганизмов. В частности, установлено, что при лечении фторхинолонами и триметопримом концентрация действующего вещества в кости может достигать примерно 50% от его уровня в сыворотке крови. Хотя второй компонент триметоприма/сульфаметоксазола обладает худшей проникаемостью в костную ткань (10-20%), его концентрация в сыворотке крови в 20 раз выше, чем у триметоприма, поэтому в кости она обычно превышает МПК восприимчивых микроорганизмов.

Другими пероральными антибиотиками, воздействующими на многие внебольничные штаммы метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), являются доксициклин и клиндамицин. Доксициклин проникает в костную ткань и зубы, обесцвечивая последние, однако его концентрация варьирует от весьма низкой в костях осевого скелета (2%) до высокой в нижнечелюстной кости (86%). Клиндамицин хорошо проникает в кость (примерно 40-70% от уровня в сыворотке крови), где его концентрация превышает МПК чувствительных к нему штаммов MRSA.

Рифампицин достигает уровня концентрации в кости, который равен или превышает его концентрацию в сыворотке крови. Поскольку концентрация препарата в сыворотке крови значительно увеличивается при приеме >450 мг/сут, оптимальным можно считать назначение в дозировке 600 мг 1 раз в день.

И наконец, фузидиевая кислота и фосфомицин очень хорошо проникают в кость в концентрациях, превышающих целевые МПК.

Таким образом, исходя из фармакокинетических особенностей пероральных антибиотиков, препаратами выбора для лечения хронического остеомиелита являются фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол и фосфомицин для чувствительных грамотрицательных бактерий и триметоприм/сульфаметоксазол, клиндамицин для чувствительных грамположительных микроорганизмов. Рифампицин и фузидиевая кислота являются адьювантными средствами для использования при комбинированной терапии.

## Нерандомизированные клинические исследования

### Парентеральная терапия

В нерандомизированных исследованиях с участием взрослых пациентов с хроническим остеомиелитом 4-6-недельный курс парентеральной антибиотикотерапии β-лактамами приводил к излечению в 60-90% случаев. В многочисленных исследованиях показатели излечения от инфекций, вызванных *Pseudomonas*, были ниже, чем при инфицировании, обусловленном другими патогенами.

Ванкомицин показал более низкий уровень излечения от хронического остеомиелита. У пациентов с остеомиелитом, вызванным золотистым стафилококком, применение ванкомицина парентерально в амбулаторных условиях ассоциировалось с более высоким риском рецидива по сравнению с таковым при приеме β-лактамов антибиотиков (ОР 2,5).

В небольшом исследовании изучалась эффективность даптомицина при остеомиелите, вызванном MRSA, в нем приняли участие 9 пациентов, которые не ответили на предшествующую терапию. У всех больных отмечено клиническое излечение к завершению курса терапии, хотя у одного из них впоследствии наблюдался рецидив. Более масштабные ретроспективные исследования эффективности даптомицина при хроническом остеомиелите показали уровень излечения 65-75%.

Описания отдельных клинических случаев позволяют предположить возможность применения в лечении хронического остеомиелита у хинупристина-дальфопристина, хотя клинических данных в отношении этих антибиотиков пока что недостаточно.

### Пероральная терапия: фторхинолоны

Проведено значительно большее количество исследований по изучению эффективности фторхинолонов при хроническом остеомиелите по сравнению с таковыми относительно других классов антибиотиков. Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. Результаты большинства исследований показали уровень излечения 60-80%.
2. Частота излечения была сопоставима с частотой проведения дебридмента, но поскольку ни в одном исследовании не предоставлено конкретной информации по частоте излечения пациентов, у которых осуществлялась или не осуществлялась хирургическая санация, положительный эффект последней можно только предполагать.
3. Терапевтическая неэффективность отмечена преимущественно у пациентов, инфицированных *Pseudomonas*, и в меньшей степени у больных, инфицированных золотистым стафилококком.
4. Лечение проводилось, как правило, в течение 12-16 нед с применением более высоких доз, чем при большинстве других инфекций (например, ципрофлоксацин ≥1500 мг/сут). Однако на основании имеющихся данных нельзя сделать вывод о необходимости использования таких высоких доз и столь длительной терапии.

### Пероральная терапия: другие антибиотики

Хотя рифампицин не должен использоваться в качестве монотерапии при остеомиелите, существует несколько сообщений о том, что он улучшает результаты лечения в комбинации с другими антибиотиками.

Описано несколько клинических случаев успешного лечения анаэробного остеомиелита клиндамицином. В исследовании A.H. Pontifex и D.R. McNaught (1976) из 12 больных хроническим остеомиелитом (инфицированных преимущественно золотистым стафилококком), получавших клиндамицин в очень низких дозах (75-150 мг каждые 6 ч), у 5 пациентов отмечено излечение и еще у 5 – значительное улучшение.

По количеству опубликованных исследований триметоприм/сульфаметоксазол при хроническом остеомиелите уступает только ципрофлоксацину. Все эти данные подтверждают эффективность высоких доз триметоприма-сульфаметоксазола, необходимость параллельного проведения хирургической санации, возможную пользу от дополнительного назначения рифампицина и целесообразность длительной терапии хронического остеомиелита, особенно у пациентов с инфицированным имплантатом.

В связи с хорошим прониканием в кость фосфомицин и фузидиевая кислота продемонстрировали эффективность в лечении хронического остеомиелита (в частности, последний препарат целесообразно назначать в комбинации с другим антистафилококковым средством).

### Рандомизированные клинические исследования

Рандомизированных исследований по изучению эффективности системной антибиотикотерапии хронического остеомиелита у взрослых проведено недостаточно. Авторы систематического обзора, опубликованного в 2009 г., обнаружили только 8 небольших исследований с участием в общей сложности 228 пациентов. По результатам обобщенного анализа 5 исследований, в которых сравнивали пероральную и парентеральную антибиотикотерапию, не выявлено существенных отличий по частоте ремиссии в течение 12 мес наблюдения. В то же время частота среднетяжелых и тяжелых нежелательных явлений была значительно выше при парентеральной терапии по сравнению с пероральной терапией, соответственно, 15,5 vs 4,8%.

Адьювантная терапия рифампицином была изучена в 2 рандомизированных клинических испытаниях у больных хроническим остеомиелитом, вызванным золотистым стафилококком. Суммируя результаты исследований, можно сделать вывод о том, что у пациентов, которые получали рифампицин в дополнение к другим антибиотикам, была выше частота излечения по сравнению с таковой у тех, кто его не получал (17 (85%) из 20 случаев vs 12 (57%) из 21 случая; p<0,05), при этом ни один больной не прекратил лечение из-за побочных эффектов, связанных с приемом рифампицина.

В 6 исследованиях пациентов с хроническим остеомиелитом рандомизировали для лечения пероральными фторхинолонами (ципрофлоксацином и офлоксацином) или применения стандартной внутривенной терапии. В целом частота излечения при различных методах введения антибактериальных препаратов оказалась сопоставима.

## Выводы

Во-первых, применение пероральных антибиотиков с высокой биодоступностью является приемлемой альтернативой парентеральной терапии. Широко распространенное мнение о предпочтительности парентерального лечения хронического остеомиелита основывается больше на традиции, чем на доказательствах. В действительности по парентеральной терапии остеомиелита опубликовано меньше исследований, чем по пероральной, хотя их эффективность сопоставима. Кроме того, пероральное лечение, как правило, проще для пациента, позволяет избежать осложнений, ассоциированных с применением внутривенных катетеров, и является менее дорогостоящим. Во время терапии фторхинолонами высока вероятность формирования резистентности грамположительных кокков, поэтому высокая частота рецидивов стафилококкового остеомиелита после лечения ципрофлоксацином или офлоксацином не удивительна. Таким образом, триметоприм/сульфаметоксазол и, возможно, клиндамицин являются предпочтительными препаратами для лечения остеомиелита, вызванного грамположительными кокками. В случае анаэробного остеомиелита пероральным препаратом выбора является метронидазол с учетом его отличного проникания в костную ткань и эффективности по данным ряда сообщений.

Во-вторых, показано, что добавление рифампицина к различным схемам антибиотикотерапии позволяет повысить эффективность лечения. Таким образом, врачи должны рассмотреть возможность комбинации рифампицина с другими антибактериальными препаратами с учетом противопоказаний и возможных лекарственных взаимодействий.

В-третьих, врачи должны индивидуализировать продолжительность антибиотикотерапии хронического остеомиелита, ориентируясь на клинический и рентгенологический ответ пациента и продолжать мониторинг после прекращения лечения. Нет убедительных доказательств в пользу стандартной 4-6-недельной антибиотикотерапии после хирургической санации хронического остеомиелита, а также того, что более продолжительная терапия повышает эффективность лечения.

В-четвертых, хирургическая санация в дополнение к антибактериальной терапии, по-видимому, повышает вероятность излечения хронического остеомиелита. Однако не все случаи данного заболевания требуют хирургической санации; необходимы дальнейшие исследования для уточнения показаний для проведения операции.

Список литературы находится в редакции.  
Clin Infect Dis. 2012 Feb 1; 54 (3): 393-404.

Сокращенный перевод с англ. Вячеслава Килимчука

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.  
WUKDAL0315016