

# Антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекционных обострений ХОЗЛ

По материалам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии

**Доклад профессора Johan Van Eldere (Католический университет г. Левен, Бельгия), прозвучавший на II Международном конгрессе по антиинфекционной химиотерапии, был посвящен обзору современных данных о резистентности основных возбудителей инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) – пневмококка, гемофильной палочки и моракселлы. Вряд ли стоит напоминать врачам, занимающимся ведением пациентов с ХОЗЛ, насколько важна такая информация для проведения адекватной эмпирической антибиотикотерапии инфекционных обострений этого заболевания. Поэтому сразу перейдем к краткому изложению выступления профессора Van Eldere.**



– Спектр наиболее распространенных возбудителей инфекционных обострений ХОЗЛ зависит от стадии заболевания. Так, у пациентов с I и II стадией причиной обострения чаще всего является *S. pneumoniae*, при III – *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, при IV – бактерии рода *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*. Следует отметить, что большинство экспертов-пульмонологов сходится во мнении, что в отличие от других инфекционных заболеваний дыхательных путей при обострениях ХОЗЛ атипичные микроорганизмы и вирусы как причинный фактор играют не основную роль.

Мы по-прежнему отмечаем рост уровня резистентности пневмококка к двум наиболее распространенным в клинической практике группам антибиотиков – β-лактамам и макролидам. Хотя нельзя не отметить, что уровень устойчивости этого микроорганизма к антибиотикам в разных странах отличается. По данным Европейской системы по надзору за антимикробной резистентностью (The European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS), в 2008 г. распространенность пенициллин-резистентных штаммов пневмококка в Европе составила от 1-5% (в Швеции, Норвегии, Великобритании) до 50% и более (в Румынии, Боснии и Герцеговине); эритромицин-резистентных – от 1% (в Латвии) до 25-50% (в Турции, Италии, Франции). В целом устойчивость пневмококка к антибиотикам выше на юге Европы (рис. 1, 2). Резистентность *S. pneumoniae* к фторхинолонам остается достаточно низкой и в большинстве стран Европы не превышает 1-2% (Reinert, 2005; Denham, 2005; Varon, 2006; Jacobs, 2009 и др.).

Причины роста устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам по-прежнему не ясны. Возможно, они кроются в широком использовании этих препаратов? Так, в ряде исследований было показано, что увеличение применения антибактериальных препаратов сопровождается ростом резистентности микроорганизмов к ним. Такие результаты способствовали широкому внедрению специальных государственных программ, направленных на уменьшение нерационального использования антибиотиков. Несмотря на принятые меры, рост резистентности микроорганизмов в ряде стран (Исландия, Финляндия) так и не остановился (Aragon et al., 2006; Siira et al., 2009).

В то же время кампания по рациональному применению антибиотиков, начатая во Франции в 2001 году, привела к снижению устойчивости пневмококка к β-лактамам с 52% до 38% в 2006 г. Казалось бы, достаточно оптимистичные результаты, однако более глубокий анализ показал, что непосредственной причиной снижения распространенности пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* стало широкое внедрение в клиническую практику поливалентной конъюгированной пневмококковой вакцины. Это позволило существенно снизить устойчивость штаммов пневмококка, входящих в состав вакцины, в то время как уровень резистентности остальных штаммов остался неизменным или повысился (Leroutre et al., 2008). Похожие данные получены и в США (исследование PROTEKT US).

Исследование, проведенное в Бельгии, показало, что уровень резистентности пневмококка к наиболее часто используемому антибиотикам (пенициллины, тетрациклин, эритромицин) повышался с 1985 по 2000 г., после чего была отмечена тенденция к снижению устойчивости этого микроорганизма. Эта переломная точка также совпала с началом национальной

кампании по сокращению нерационального использования антибиотиков. Проведя более углубленный анализ, мы отметили, что уровень резистентности зависит не только от применения антибактериальных препаратов, но и от плотности населения, массовой иммунизации и некоторых других факторов. Поэтому в разных регионах сокращение использования антибиотиков приводит к различным результатам. Таким образом, зависимость между частотой применения антибиотиков и уровнем резистентности пневмококка существует, хотя и является сложной, не прямой и нелинейной.

Более 95% штаммов *M. catarrhalis* устойчивы к незащищенным β-лактамам (за счет продукции β-лактамаз) и менее 5% – к макролидам и амоксицилину/клавуланату. Практически все штаммы этого микроорганизма чувствительны к фторхинолонам. Так, уровень резистентности моракселлы к моксифлоксацину в Германии (Jacobs, 2009), Великобритании (Mortisey, 2005) и Франции (Varon, 2006) практически равен 0%.

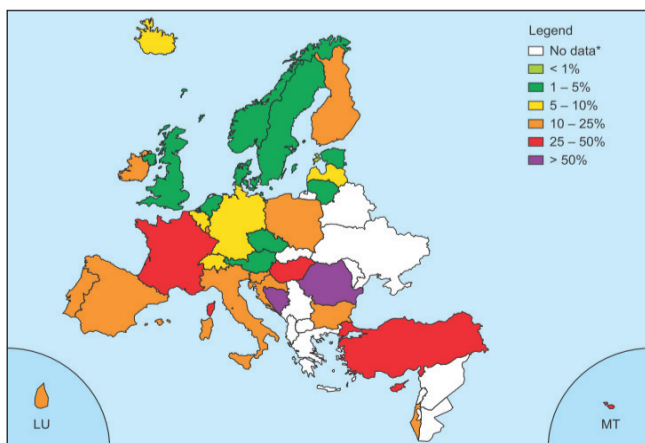
Уровень устойчивости гемофильной палочки к незащищенным β-лактамам в мире колеблется от 10-15% (в Турции, Великобритании, Италии) до 55-65% (в Японии, Тайване, Вьетнаме). Устойчивость *H. influenzae* к β-лактамам обусловлена двумя механизмами: продукцией β-лактамаз (наиболее частый) и изменением мишеней действия антибиотика (мутация генов, отвечающих за синтез пенициллинсвязывающих белков). Распространенность β-лактамазонегативных ампициллин-резистентных штаммов гемофильной палочки (beta-lactamase-negative ampicillin-resistant, BLNAR) постоянно увеличивается. Например, в Японии их распространенность уже достигла 50% всех резистентных штаммов *H. influenzae* (Hotomi, 2007; Nariai, 2007). Похожая тенденция отмечается и в некоторых странах Европы (Франция, Испания). Следует отметить, что в отличие от β-лактамазоположительных штаммов (beta-lactamase-positive ampicillin-resistant, BLPAR) штаммы BLNAR устойчивы и к ингибиторзащищенным аминопенициллинам (амоксицилину/клавуланату).

Хорошо известно, что макролиды недостаточно активны в отношении гемофильной палочки, а фторхинолоны, наоборот, – высоко активны. Так, уровень резистентности *H. influenzae* к моксифлоксацину в странах Западной Европы не превышает 0-0,3% (Jacobson, 2009; Morrisey, 2005; Varon, 2006).

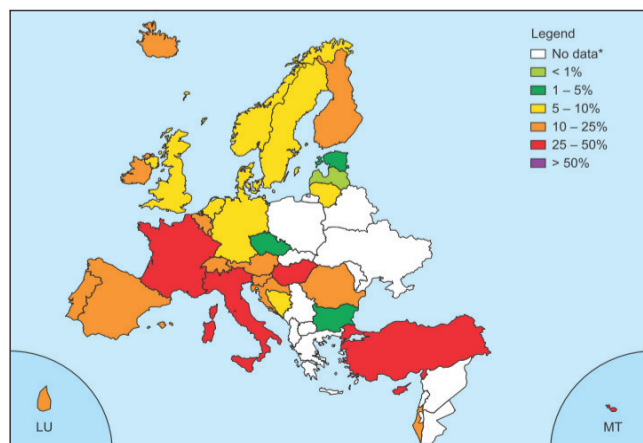
Таким образом, хотелось бы отметить следующие тенденции в динамике устойчивости гемофильной палочки к антибиотикам:

- наиболее частым механизмом развития резистентности *H. influenzae* по-прежнему остается продукция β-лактамаз;
- в ряде стран наблюдается рост распространенности BLNAR штаммов, что в будущем может повлиять на возможность использования β-лактамов, в том числе защищенных, в качестве препаратов первой линии в лечении инфекций дыхательных путей;
- макролиды малоэффективны при инфекциях, вызванных гемофильной палочкой;
- фторхинолоны сохраняют высокую активность в отношении этого микроорганизма (уровень резистентности практически равен нулю). При этом из новых фторхинолонов (4 поколения) в Европе широко применяется только моксифлоксацин (Авелокс, «Байер Шеринг Фарма»), так как другие препараты этой группы отозваны с фармацевтических рынков развитых стран.

Подготовила **Наталья Мищенко**



**Рис. 1. Распространенность пенициллин-резистентных инвазивных штаммов пневмококка в странах Европы в 2008 г.**  
Примечание: белый цвет – нет данных (информация о чувствительности менее 10 штаммов микроорганизма).



**Рис. 2. Распространенность эритромицин-резистентных инвазивных штаммов пневмококка в странах Европы в 2008 г.**  
Примечание: белый цвет – нет данных (информация о чувствительности менее 10 штаммов микроорганизма).



**Авелокс.** Таблетки, вкриті оболонкою. Одна таблетка містить 400 мг моксифлоксацину. Розчин для інфузій. 1 флакон (250 мл розчину) містить 400 мг моксифлоксацину.  
**Показання для застосування.** Лікування у дорослих наступних інфекцій: Гострий синусит. Позалікарняна пневмонія, включаючи пневмонію, збудниками якої є штами мікроорганізмів з множинною резистентністю до антибіотиків. Загострення хронічного бронхіту. Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин. Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних структур, (включаючи інфеквану діабетичну стопу). Ускладнені інтраабдомінальні інфекції, включаючи полімікробні інфекції (такі як абсцедування).  
**Дози.** Дорослим рекомендується приймати по 400 мг моксифлоксацину на день при будь-яких інфекціях. Моксифлоксацин приймається внутрішньо або внутрішньовенно протягом всього лікування. Також можливе внутрішньовенне введення препарату з наступним прийомом внутрішньо в залежності від стану пацієнта. **Противопоказання.** Плеврит до моксифлоксацину або будь-якого компоненту препарату, вік до 18 років, вагітність і період лактації. **Побічна дія:** • 1%<10%: болі в животі, подовження інтервала QT у хворих з супутньою гіпокаліємією, нудота, діарея, блювота, симптоми диспепсії, тимчасове підвищення рівня трансаміназ, запаморочення, головний біль, кандидозна суперінфекція, включаючи стоматит, вагініт. • 0.1%<1%: астения, слабкість, гіпергідроз, дегідратація, кров'янка, зуд, висип, прискорене серцебиття, подовження QT, неспецифічні аритмії, метеоризм, запор, відсутність апетиту, диспепсія, гастроентерит, підвищення ГГТП, амілази, білірубіна, порушення функції печінки, підвищення в сироватці лужної фосфатази, анемія, лейкоцитопенія, тромбоцитоз, ознобофілія, тромбоцитопенія, артралгія, міалгія, розлад свідомості, безсоння, запаморочення, сонливість, відчуття триивоги, тремор, парестезії/дизестезії, нервозність, розлад смаку, розлад зору, диплопія, задиха, гіперліпідемія. • 0.01%<0.1%: болі в області таза, набряк обличчя, біль в спині, зміна лабораторних тестів, алергічні реакції, біль в ногах, анафілактичні/анафілатоїдні реакції, ангіоневротичні набряки, шлункової тахіаритмії, гіпотензія, вазодилатація, дисфагія, псевдомембранозний коліт, жовтяниця, гепатит, зміна рівня тромбластицину, подовження протромбінового часу, гіперглікемія, гіперурикемія, тендіт, судоми м'язів, патологічні сновидіння, порушення координації, судомні припадки, порушення уваги, розлад мови, амнезія, емоційна лабільність, галюцинації, депресія, гіпестезія, шум у вухах, порушення нюху, включаючи аносмію, порушення функції нирок. • <0.01%: анафілактичний шок (в тому числі такий, що загрожує життю), розрив сухожиль, артрити, поліморфна шлункової тахікардія, зміна лабораторних показників, не пов'язана безпосередньо з прийомом моксифлоксацину: збільшення рівня протромбіну/зменшення МНВ, зміна рівня протромбіну МНВ, збільшення або зменшення величини гематокриту і вмісту еритроцитів, лейкоцитоз, гіпоглікемія, зниження гемоглобіну, підвищення лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, білірубіну, сечової кислоти, креатиніну, сечовини. Пацієнти повинні визначити свою реакцію на препарат, перед тим, як керувати автомобілем механізмами, що рухаються.  
**Додаткова інформація про препарат міститься в інструкції до медичного застосування.**  
Р.П. № UA/3871/01/01 від 09/11/05, UA/3871/02/01 від 09/11/05  
\* J.A. Barman Balfour, H.M. Lamb: Drugs 2000 Jan; 59 (1): 115139

**Bayer HealthCare**  
**Bayer Schering Pharma**

ТОВ «Байер»  
Адреса для листування:  
м. Київ, вул. Верхній Вал, б. 4-Б.  
Тел. (044) 220-33-00, факс (044) 220-33-01  
www.bayer.ua