

В.В.ПАЛАМАРЧУК, Н.М.МОГИЛІВСЬКА

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СУЛЬБАКТОМАКСА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛОР-ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ Повідомлення I

*ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМНУ”
(дир. – чл.-кор. АМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

У ЛОР-онкологічних хворих при виборі тактики антимікробної терапії необхідно враховувати не тільки спектр найбільш вірогідних збудників, але і тенденції формування антибіотикорезистентності провідних етіологічних агентів.

Одною з основних проблем антибіотикопрофілактики є збільшення кількості збудників, резистентних до тих чи інших антибактеріальних засобів.

Основними біохімічними механізмами стійкості бактерій до антибіотиків являються ферментативна інактивація, модифікація мішені дії антибактеріальних препаратів, інактивація антибактеріальних препаратів, активне виведення антибактеріальних препаратів з мікробної клітини, порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини, формування метаболічного шунта.

На відміну від інших ліків антибактеріальні препарати впливають не на рецептори клітин організму, а на всі чутливі до них бактерії незалежно від того, чи є вони чинниками захворювання, чи ні. Через це формування і удосконалення різних і ефективних механізмів резистентності до антибіотиків стало умовою виживання бактерій в зміненому навколишньому середовищі.

Резистентність може бути природною і набутою. Природна резистентність – відсутність у мікроорганізмів мішені для дії антибіотика або недоступність цієї мішені. Бета-лактами, наприклад, для реалізації антибактеріального ефекту зв'язуються з так званими пеніцилін-зв'язуючими білками –

ферментами, які приймають участь в синтезі стінок бактеріальних клітин. Але ці ферменти відсутні у мікоплазм, які не мають клітинних стінок. Тому для *Mycoplasma spp.* властива природна стійкість до бета-лактамінів. Передбачити природну стійкість збудника до антибіотиків в клінічних умовах не важко, навпаки, поява резистентності у раніше чутливих видів мікроорганізмів, в тому числі в процесі лікування вибраним препаратом, являється однією із складних проблем при інфекційних захворюваннях.

Набута резистентність розвивається внаслідок мутацій генів, які кодують резистентність мікроорганізмів.

Розрізняють 4 основних механізми, які опосередковують набуту стійкість до антибіотиків: деструкція або інактивація антибіотика, зміна мішені дії антибіотика, зменшення проникності клітинної стінки, блокада механізмів транспортування антибіотика всередину бактеріальної клітини або активне виведення медикаментів із мікроорганізмів, формування нового метаболічного шляху на заміну того, котрий пригнічується антибіотиком.

З клінічної точки зору, найбільш важливим з них є здатність мікроорганізмів синтезувати ферменти, які руйнують антибіотики. Бактеріальні ферменти, які руйнують бета-лактаміні антибіотики, отримали назву бета-лактамаз. Для подолання цього механізму резистентності використовуються два підходи: застосування в клінічній практиці бета-лактамінів, які стійкі до гідролізу бета-лактамазами, або використання комбінації

пеніцилінів та цефалоспоринів з інгібіторами бета-лактамаз. Останні являють собою речовини бета-лактамної природи з мінімальною власною антибактеріальною активністю, здатні необоротно зв'язуватися з бета-лактамазами і, таким чином, пригнічувати їх активність.

Перспективними підходами до подолання резистентності є синтез нових сполук, які відносяться до відомих класів антибіотиків, захист відомих антибіотиків від руйнування ферментами бактерій або від викидання їх з бактеріальної клітини за допомогою мембранних насосів (інгібіторо захищені пеніциліни, інгібіторо захищені цефалоспорини – цефтриаксон/сульбактам), застосування антибіотиків інших груп, призначення комбінацій антибіотиків, проведення цільової і вузьконаправленої антибактеріальної терапії, пошук принципово нових класів антибактеріальних препаратів.

Оптимальні вимоги до антибіотиків:

- активність по відношенню до основних можливих збудників післяопераційних ускладнень;

- добра проникність в тканини і погана зв'язування з білками плазми;

- період їх напіввиведення повинен бути достатнім для підтримки бактерицидної концентрації в крові і тканинах на протязі всієї операції;

- мінімальна токсичність.

На протязі останніх 20 років цефалоспоринові антибіотики III покоління знаходять успішне використання при тяжких інфекціях, які викликані грамнегативними мікроорганізмами. Цефалоспорини III покоління легко проникають в різні тканини та середовища організму і займають перше місце серед всіх антимікробних препаратів за частотою застосування. Популярність цих антибіотиків пояснюється тими позитивними властивостями, які вони мають, а саме: широкий спектр антимікробної дії з урахуванням всіх препаратів цього класу, що охоплюють практично всі мікроорганізми; бактерицидний механізм дії; стійкість препаратів I і II поколінь до бета-лактамаз стафілококів та препаратів III і IV поколінь – до грамнегативних бактерій, добра переносимість і невелика частота побічних проявів.

Але і після їх застосування були описані мікроорганізми, що проявляють до цих препаратів стійкість. Причиною антибіотикорезистентності у 80% випадків являються бета-лактамази. На даний час відомо більше 300 бета-лактамаз, і їх список постійно поповнюється.

Бета-лактамази утворюються багатьма видами мікроорганізмів: стафілококами, ентеробактеріями, іншими грамнегативними бактеріями, в тому числі неферментуючими, а також багатьма видами анаеробів. Поява нових бета-лактамаз у бактерій, їх виявлення відбувається паралельно клінічному використанню нових бета-лактамних антибіотиків. Призначення в клінічній практиці цефалоспоринів широкого спектру дії призвело до появи резистентності у грамнегативних бактерій, пов'язаної з хромосомними бета-лактамазами. Останнім часом був описаний ряд нових плазмідопосередкованих бета-лактамаз, які гідролізують цефалоспорини широкого спектру. Такі ферменти бактерій отримали назву бета-лактамаз розширеного спектру і широко зустрічаються в клініці, що проявляється стійкістю бактерій до цефалоспоринів III покоління.

Індивідуальні властивості окремих бета-лактамаз визначаються афінністю до пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ), здатністю проникати через зовнішні структури мікроорганізмів та стійкістю до гідролізу бета-лактамазами. Вплив бета-лактамних антибіотиків в мікробній клітині спрямований на ПЗБ білки, ферменти, які беруть участь у синтезі основного компонента зовнішньої мембрани мікроорганізмів - пептидоглікана; зв'язування бета-лактамаз з ПЗБ призводить до інактивації ПЗБ, і наступної загибелі мікробної клітини.

Бета-лактами вільно проникають через капсулу і пептидоглікан всередину клітини грамполозитивних мікроорганізмів. Бета-лактами не проходять через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій, і проникнення в клітину здійснюється через пори зовнішньої мембрани.

Доступ бета-лактамних антибіотиків до ПЗБ обмежує дію ферменту бета-лактамази, який інактивує антибіотики. Створені спеціальні речовини, які запобіга-

ють руйнуванню бета-лактамних антибіотиків під дією бета-лактамаз (інгібітори бета-лактамаз). Лікарські форми, в яких поєднані антибіотики та інгібітори бета-лактамаз, отримали назву інгібіторозахищені бета-лактами.

Крім природної резистентності, клінічну ефективність бета-лактамів визначає набута стійкість, механізмами якої може бути зниження афінності ПЗБ до бета-лактамів, зменшення проникності зовнішніх структур мікроорганізму для бета-лактамів, поява нових бета-лактамаз або зміна експресії тих, які вже існують.

Цефтриаксон активує більшість розповсюджених бета-лактамаз. Спектр активності комбінації більше залежить від властивостей бета-лактама та менше – від інгібітора.

Широкого застосування в клініці набув інгібітор бета-лактамаз – сульбактам, який має в своїй структурі бета-лактаманне кільце і являється бета-лактамним антибіотиком, похідним 6-амінопеніциланової кислоти.

Комбінація цефтриаксона з сульбактамом в препараті “Сульбактомакс” дозволяє розширити можливості його використання. Необхідно відмітити, що доступні в клінічній практиці інгібітори бета-лактамаз мають мінімальну власну антимікробну активність і через це призначаються лише в комбінації з пеніцилінами або цефалоспоринами. Виключенням є лише сульбактам, який має виражену природну активність по відношенню до *Acinetobacter*, через це інгібітор-захищені бета-лактами, які містять сульбактам, розглядаються як препарати вибору при лікуванні хворих на госпітальні інфекції, викликані ацинетобактеріями.

Сульбактам має значно більшу, ніж клавулат чи тазобактам, стійкість до зміни рН розчину. А це означає, що в умовах інфекційного процесу, перебіг якого відбувається із значними варіаціями кислотного середовища, сульбактам здатний активніше проникати в тканини.

Сульбактомакс пригнічує більшість сучасних бета-лактамаз, а саме: пеніцилілази (A 2a); пеніцилілази широкого спектра (A 2b) та широкого спектра інгібітор-стійкої (A 2br); карбеніцилілази (A 2c); пеніциліна-

зи (ND 4); цефалоспоринази (C 1). За рахунок сульбактама спектр дії сульбактомакса додатково поширюється на такі бета-лактамази: розширеного спектра (C 2 be), оксацилілази (D 2d), цефалоспоринази (A 2e), карбапенемази цинковміщуючі (A 2f).

Додавання інгібітора бета-лактамаз до цефтриаксону дозволяє подолати стійкість, викликану бета-лактамазами розширеного спектру дії класу C 2be, оксацилілазами класу D 2d, цефалоспоринами класу A 2e і навіть карбапенемазами, які не містять іони цинку в активному центрі класу A 2f.

В той же час додавання сульбактаму не дає можливості попередити руйнування цефтриаксону цефалоспоринами 1-ї групи класу C. Вони, як правило, кодуються хромосомами. Проте для *E.coli* характерний низький рівень продукції цефалоспориаз, який не забезпечує стійкість до цефалоспоринов, хоча його можна визначити за допомогою тестів на чутливість. Додавання сульбактаму до цефтриаксону збільшує мікробіологічну активність комбінації за рахунок зв'язування сульбактаму з пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ), на які не діє цефтриаксон, і розширює спектр антибактеріальної активності за рахунок мікроорганізмів, що виробляють цефалоспоринази. В першу чергу, це відноситься до бета-лактамаз розширеного спектру дії. На відміну від інгібіторозахищених пеніцилінів комбінації сульбактама з цефалоспоринами проявляють високу активність по відношенню до мікроорганізмів, які виробляють бета-лактамази розширеного спектру, типу TEM, але менш активні по відношенню до мікроорганізмів, що продукують бета-лактами розширеного спектру, типу SHV, і плазмідні цефаміцинази.

Встановлено, що сульбактам має антибактеріальну активність по відношенню до *A. calcoaceticus*, *P. acidovorans*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, а також по відношенню до деяких анаеробів. Крім того, сульбактам в меншому ступені, ніж інші інгібітори бета-лактамаз, викликає індукцію продукції бета-лактамаз такими грамнегативними бактеріями, як *Enterobacter spp.*, *M. morganii*, *Ps. aeruginosa*.

Слід зазначити, що цефтриаксон проходить через трансмембранні пори у зовніш-

ній мембрані, потім з'єднується з пеніцилін-зв'язуючими білками (ПЗБ1 і ПЗБ3), які знаходяться на внутрішній клітинній мембрані, і таким чином пригнічується синтез клітинної стінки. Бета-лактамази інактивують цефтриаксон. Інгібітор бета-лактамаз сульбактам необоротно зв'язується з цими бета-лактамазами і з ПЗБ2. Таким чином, сульбактомакс долає механізми антибіотикорезистентності і має розширений антимікробний спектр дії (ПЗБ 2) в порівнянні із звичайним цефтриаксоном.

Паралельно з інгібуванням бета-лактамаз сульбактам потенціює бактерицидну активність бета-лактамних антибіотиків по відношенню до грамнегативних бактерій, впливаючи на ПЗБ-2 цих бактерій. Оскільки бактерицидна активність більшості пеніцилінів і цефалоспоринів досягається їх дією на ПЗБ-1 і ПЗБ-3, додаткова дія сульбактаму на ПЗБ-2 призводить до більш швидкого бактерицидного ефекту при його поєднанні з бета-лактамними антибіотиками.

Сульбактомакс – препарат широкого спектру дії, котрий відноситься до цефалоспоринів III покоління. Він діє на мікроорганізми, стійкі до інших цефалоспоринових препаратів, пеніцилінів та других протимікробних засобів, добре проникає в органи і рідини організму та відзначається швидкою, ефективною та тривалою бактерицидною дією. Препарат поєднує в собі активність по відношенню до грамнегативних анаеробних бактерій, а також позитивних коків і ряду анаеробів. Додавання сульбактама до цефтриаксону розширює антимікробний спектр останнього і підвищує його активність по відношенню до різних мікробів, включаючи тих, які продукують бета-лактамази.

В порівнянні з більшістю цефалоспоринів, у яких період напіввиведення, що означає кратність введення, складає 0,5-2 год, у цефтриаксона він становить 8 год, що дозволяє вводити його 1 раз на добу.

Препарат вводиться внутрішньом'язово і внутрішньовенно в дозі 1-2 г 1 раз на добу, в тяжких випадках – 2 рази на добу, а при емпіричній терапії – 1,5-3 г на добу.

Нами проведені мікробіологічні дослідження чутливості мікрофлори в рані у ЛОР-онкологічних хворих до антибактеріальних препаратів – цефтриаксон та сульбактомакс.

Матеріалом для дослідження були штами мікроорганізмів, виділені у пацієнтів, які знаходились на лікуванні в ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України”. Визначення чутливості проводилося диско-дифузійним методом з використанням паперових дисків виробництва ТОВ “АСПЕКТ” (м. Київ) згідно з Методичними вказівками “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”, затвердженими наказом МОЗ України 05.04.2007 р. за №167. Міжнародно визнаним поживним середовищем для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків є агар Мюллер-Хінтона. Під час оцінки результатів ми користувалися критеріями виробника дисків.

Контролювання якості визначення чутливості здійснювалося з використанням набору контрольних штамів щоразу паралельно з тестуванням клінічних ізолятів. Для цього використовувалися відповідні контрольні штами: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Також контролювалися чистота росту культури та якість кожної партії поживних середовищ на придатність для росту досліджуваних мікроорганізмів і на стерильність.

Інтерпретація результатів оцінки цієї чутливості полягала в прогнозуванні наслідків антибактеріальної терапії на основі даних дослідження збудника інфекції *in vitro* у відповідності з належністю вивчаемого мікроорганізма до однієї з III категорій:

- чутливий – штам пригнічується при концентраціях антибіотичного препарату, що створюються в органах і тканинах людини при рекомендованих лікувальних дозах. Лікування з приводу інфекції, викликаній мікроорганізмом, що належить до цієї категорії, як правило, ефективно при застосуванні антибіотика в рекомендованих дозах;

- помірно стійкий – МІК антибіотичного препарату для штамів цієї категорії вище, ніж для чутливих, але знаходиться в межах, досяжних при рекомендованих режимах дозування. Лікування при інфекції,

спричиненій мікроорганізмом цієї категорії, може бути ефективним за умови використання антибіотика у підвищених дозах або при локалізації осередку інфекції в тих органах чи тканинах, де через фізіологічні особливості створюються підвищені концентрації препарату;

- стійкий – штам не пригнічується при концентраціях антибіотичного препарату, що створюються в органах і тканинах при рекомендованих режимах дозування. Ці штами мають певні механізми резистентності. Лікування при наявності такої інфекції буде неефективним.

1. Белобородова Н.В. Клинический опыт лечения тяжелых госпитальных инфекций с применением ингибиторзащищенного цефалоспорины III поколения // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. - №4. – С. 33-40.
2. Эдельштейн М.В. β -лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2001. - №3. – С. 223-242.
3. Ортенберг Э.А., Ушакова М.А. Ингибиторзащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной химиотерапии // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2005. - №7. – С. 393-402.
4. Turner P.J. Extended spectrum β -lactamases // Clin. Infect. Dis. – 2005. – 41. – S. 273-275.
5. Livermore D.M. β -lactamases in laboratory and clinical resistance // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – 8. – S. 557-584.

Надійшла до редакції 10.07.08.

© В.В.Паламарчук, Н.М.Могилівська, 2008