

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМИ *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, С.А. Дьякова, И.А. Ключникова,
И.Н. Петухова

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва
115448, г. Москва, Каширское, 24, e-mail: missis.ndmitrieva@yandex.ru*

В течение многих лет основой терапии инфекций, вызванных *A.baumannii*, были бета-лактамы, часто в сочетании с аминогликозидами в случаях тяжелых инфекций. Однако большинство внутрибольничных *A. baumannii* в настоящее время устойчивы к этим препаратам. Фторхинолоны, тетрациклины и глицилциклин, триметоприм-сульфаметоксазол, карбапенемы (за исключением эртапенема), полимиксины могут сохранять активность в отношении некоторых внутрибольничных штаммов. Однако в большинстве стран наблюдается быстрое нарастание резистентности к этим группам антибиотиков. Необходима разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*. Использование монотерапии ампициллином/сульбактамом в дозах 24 г/сут или комбинированных режимов, включающих карбапенемы и ампициллин/сульбактам или карбапенемы и цефоперазон/сульбактам и нетилимидин оправдано.

Ключевые слова: мультирезистентный *Acinetobacter baumannii*, ампициллин/сульбактам, комбинированные режимы терапии, антибактериальная терапия.

DEVELOPMENT OF STRATEGIC APPROACHES TO THERAPY OF INFECTIONS CAUSED BY MULTIRESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII*

N.V. Dmitrieva, Z.V. Grigoryevskaya, S.A. Dyakova, I.A.Klyuchnikova, I.N. Petuchova
*Laboratory of microbiological diagnostics and treatment of infections in oncology,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, Russia,
e-mail: missis.ndmitrieva@yandex.ru*

For many years, standard therapy for infections caused by *A.baumannii* has been administration of beta-lactam antibiotics often in combination with aminoglycosides in cases of severe infections. However, most of hospital-acquired *A. baumannii* are currently resistant to these agents. Fluoroquinolones, tetracyclines and glycylicylines, trimetoprim-sulfamethoxazole, carbapenems (excluding ertapenem) and polymyxins can preserve activity in respect of some hospital-acquired infections. However, rapid increase in resistance to these groups of antibiotics is observed in most countries. Therefore, it is necessary to develop strategic approaches to therapy of infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Monotherapy with ampicillin/sulbactam at a dose of 24 g/day or combination therapy regimens including carbapenems and ampicillin/sulbactam or carbapenems and cephoperason/sulbactam and netilmicin are justified.

Key words: multiresistant *Acinetobacter baumannii*, мультирезистентный *Acinetobacter baumannii*, ampicillin/sulbactam, combination therapy regimens, antibacterial therapy.

Acinetobacter baumannii (чаще встречающийся в виде комплекса *A.baumannii/hemolyticus* или *A.baumannii/calcoaceticus*) является неферментирующей грамотрицательной палочкой, широко распространенной в природе, а также во внутрибольничной среде и обладающей множественными механизмами резистентности к антибиотикам [3, 4, 6]. *A. baumannii* может колонизировать кожу пациента, рото- и носоглотку, желудочно-кишечный

тракт, конъюнктиву, влагалище и уретру. Выделение *A. baumannii* от колонизированных пациентов не требует специфической терапии. Однако следует соблюдать определенные меры предосторожности для предотвращения распространения микроорганизмов в стационаре, особенно в случаях выделения штаммов, резистентных ко многим классам антибиотиков [14].

Под мультирезистентными (multi-drug-resistant, СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2012. № 4 (52)

MDR) *A. baumannii* понимают штаммы микроорганизмов, резистентные к 3 и более классам антимикробных препаратов (хотя бы к одному препарату из класса). Штаммы, сохранившие чувствительность к 1–2 классам антибиотиков (например, к колистину) и устойчивые к остальным группам антибактериальных препаратов, считаются штаммами с чрезвычайной резистентностью (Extremely or extensively-drug-resistant, XDR). При наличии устойчивости ко всем группам антибиотиков микроорганизмы называются панрезистентными (pan-drug-resistant, PDR) [11].

Распространение практически во всех странах внутрибольничных MDR-штаммов *A. baumannii* (Extensively Drug Resistant, XDR) значительно ухудшает результаты и сокращает возможности лечения инфекций, вызванных этим возбудителем [13]. Характерные механизмы резистентности данного возбудителя связаны с продукцией AmpC цефалоспориноаз, β -лактамаз TEM-1, SHV, CTX-M, PER-1, VEB-1, карбапенемаз OXA (OXA-23, OXA-24 и OXA-58), металло- β -лактамаз и ферментов, модифицирующих аминогликозиды, а также мутациями топоизомеразы *gyrA* и *parC*, потерей поринов (белков наружной мембраны) и эффлюксными помпами [2].

В течение многих лет основой терапии инфекций, вызванных *A. Baumannii*, были бета-лактамные антибиотики: цефалоспорины 3–4-го поколений, пенициллины расширенного спектра в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и

карбапенемы, часто в сочетании с аминогликозидами (в случаях тяжелых инфекций). Однако большинство внутрибольничных *A. baumannii* в настоящее время устойчивы к этим препаратам. Фторхинолоны, тетрациклины и глицилциклин, триметоприм-сульфаметоксазол, карбапенемы (за исключением эртапенема), полимиксины могут сохранять активность в отношении некоторых внутрибольничных штаммов. Однако в большинстве стран наблюдается быстрое нарастание резистентности к этим группам антибиотиков. Полимиксины (колистин) обладают гетерорезистентностью, и клиническая ценность их пока не совсем ясна, так же как и применение препаратов других групп и комбинаций препаратов [8, 9].

Целью исследования явилась разработка режимов антибактериальной терапии для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных MDR-штаммами *A. baumannii*.

Материал и методы

Нерандомизированное исследование проведено у 106 онкологических больных, имеющих различные нозокомиальные инфекции, вызванные MDR *A. baumannii*. Больным внутривенно назначались режимы антибиотиков, потенциально активных в отношении *A. baumannii*, в виде моно- и комбинированной антибактериальной терапии (табл. 1).

Оценка тяжести состояния больных производилась по шкале APACHE II, которая на момент включения в исследования составляла 13–16 баллов. Анализируемая группа больных была пред-

Таблица 1

Режимы антибиотиков, использованные для лечения инфекций, вызванных MDR *A. baumannii**

Карбапенемы (КП): меропенем 3 г/сут или имипенем/циластатин 2 г/сут
Цефоперазон/сульбактам (ЦС) 8 г/сут комбинированного препарата
Ампициллин/сульбактам (АС) 24 г/сут комбинированного препарата
Тигециклин (ТЦ) 100 мг/сут
Комбинированный режим (КП/ЦС/НМ): карбапенем (меропенем 3 г/сут либо имипенем/циластатин 2 г/сут) + цефоперазон/сульбактам 8 г/сут + нетилмицин 6 мг/кг/сут
Комбинированный режим (КП/АС): Ампициллин/сульбактам 24 г/сут + карбапенем (меропенем 3 г/сут или имипенем/циластатин 2 г/сут)
Комбинированный режим (КП/ТЦ): карбапенем (меропенем 3 г/сут или имипенем/циластатин 2 г/сут) + тигециклин 100 мг/сутки

Примечание: * – были предприняты все возможности по тщательной отработке использованных доз и режимов антибиотиков. Перед их назначением следует тщательно ознакомиться с официальными инструкциями. Авторы не несут ответственности за последствия, связанные с обсуждаемыми в работе лекарственными средствами.

ставлена лицами обоего пола, средний возраст которых составил 68 (27–82) лет. Большинство из них страдали опухолями торако-абдоминальной области: рак желудка наблюдался у 22 (20,8 %), рак пищевода – у 16 (15,1 %), рак легкого – у 21 (19,8 %), опухоли мочевой системы – у 15 (14,1 %), онкогематологические заболевания – у 11 (10,4 %) пациентов, 21 (19,8 %) больной имел другие опухолевые заболевания. Сопутствующие заболевания были выявлены в 59 (55,7 %) случаях, чаще всего со стороны ЖКТ – в 44,3 % и дыхательной системы (хронические обструктивные заболевания легких) – в 36,8 % (табл. 2).

Подавляющее число больных перенесли хирургическое вмешательство – 79,2 %, 20,8 % больных проводилась цитостатическая терапия. Во всех случаях инфекционные осложнения явились результатом противоопухолевого лечения. Всего у 106 больных было выявлено 114 инфекционных осложнений, преимущественно инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) – в 81 (76,4 %) наблюдении (табл. 3). Среди 106 больных у 72 (67,9 %) пациентов имелись только ИНДП, 9 (8,5%) пациентов имели ИНДП в сочетании с другими инфекционными осложнениями: у 8 отмечались ИОХВ (3 – раневые инфекции, 1 – перитонит, 1

Таблица 2

Характеристики больных с инфекциями, вызванными MDR *A. baumannii*

Признак		Количество
Средний возраст, годы (интервал)		68 (27–82)
Средняя масса, кг (интервалы)		64,2 (46–98)
Пол	Женщины	47 (44,3 %)
	Мужчины	59 (55,7 %)
Диагноз	Рак легкого	21 (19,8 %)
	Рак пищевода	16 (15,1 %)
	Рак желудка	22 (20,8 %)
	Рак поджелудочной железы	4 (3,8 %)
	Гепатоцеллюлярный рак	1 (0,9 %)
	Рак общего желчного протока	2 (1,9 %)
	Рак почки	8 (7,5 %)
	Рак мочевого пузыря	7 (6,6 %)
	Хондросаркома	4 (3,8 %)
	Герминогенная опухоль яичка	3 (2,8 %)
	Рак тела матки	7 (6,6 %)
	Острый лимфобластный лейкоз	4 (3,7 %)
	Неходжкинская лимфома	5 (4,7 %)
	Множественная миелома	2 (1,9 %)
Лечение	Хирургическое	84 (79,2 %)
	Цитостатическая терапия	22 (20,8 %)
Сопутствующие заболевания	Сердечно-сосудистые заболевания	17 (16,0 %)
	Астения, алиментарная гипотрофия	5 (4,7 %)
	Сахарный диабет	4 (3,8 %)
	Ожирение	38 (35,8 %)
	Хронические обструктивные заболевания легких	39 (36,8 %)
	Хронические заболевания ЖКТ	47 (44,3%)
	Хронический пиелонефрит, цистит	13 (12,3 %)

– холангит, 2 – эмпиемы плевры, 1 – медиастинит), у 1 больного – сочетание с ИМП. У 18 (16,9 %) пациентов отмечались ИОХВ: у 8 – поверхностные раневые инфекции, у 6 – холангит, у 3 – перитонит на фоне несостоятельности швов анастомоза. У 8 (7,5 %) отмечались мочевые инфекции.

Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводились с помощью автоматического анализатора MultiScan (Walk Away, Сименс). Учитывая, что штаммы *in vitro* были резистентны ко всем антибиотикам, за исключением колистина, терапию назначали, несмотря на данные антибиотикограммы. Длительность лечения определялась течением инфекционного заболевания. Состояние больного оценивали каждые 72 ч.

Под полным эффектом (ПЭ) понимали сочетание клинической эффективности, бактериальной санации очага инфекции (прекращение выделения MDR *A. baumannii* из очага инфекции), полного исчезновения изменений по данным инструментального обследования (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика и т.д.). Частичный эффект (ЧЭ) предполагал улучшение клинического состояния больного и результатов инструментального обследования на 50 % и более, при этом данные о бактериологической санации очага могли отсутствовать. Без эффекта (БЭ): полное отсутствие клинической эффективности, отсутствие бактериальной санации очага, отсутствие улучшения, по данным инструментального обследования.

Результаты и обсуждение

В целом, при проведении антибиотикотерапии по поводу *A. baumannii* у 59 (55,7 %) больных отмечался полный эффект, у 26 (24,5 %) – частичный эффект, отсутствие клинической эффективности – у 21 (19,8 %). Комбинированные режимы были эф-

фективнее режимов монотерапии в отношении частоты развития ПЭ – 87 % против 26 % ($p < 0,0001$). Количество больных с ЧЭ было выше ($p < 0,0001$) при режимах монотерапии – 35 % против 14 % ($p < 0,02$). Случаев без эффекта, при комбинированном лечении не отмечено, при лечении в монорежиме эффект отсутствовал в 39 %. Клиническая эффективность отдельных режимов была различна (табл. 4).

В группе пациентов, получавших цефоперазон/сульбактам (ЦС) в режиме монотерапии, полного эффекта получено не было. Только у 2 из 17 (11,8 %) больных при лечении инфекций нижних дыхательных путей получен частичный эффект, у 15 из 17 (88,2 %) больных лечение не имело эффекта. У 10 пациентов были пневмонии, осложнившиеся сепсисом и септическим шоком – у 2, сепсисом и эмпиемой плевры – у 1. У 1 больного развился перитонит на фоне несостоятельности швов анастомоза, сепсис, септический шок. Не получено клинического эффекта при лечении 1 пациента с раневой инфекцией, 1 – с пневмонией и раневой инфекцией, 1 – с острым холангитом, осложнившимся сепсисом, 1 – с острым холангитом и пневмонией.

В группе пациентов, получавших монотерапию карбапенемами (имипенем/циластатин, меропенем) (КП), полный эффект был получен в 22 % случаев, у 4 из 18 больных. Это были пациенты с раневой инфекцией, острым холангитом, инфекциями мочевыводящих путей. В 8 из 18 (44,4 %) случаях отмечался частичный эффект на фоне проводимой терапии. Из них 6 больных имели инфекции нижних дыхательных путей, 2 – раневые инфекции. У трети пациентов эффекта не отмечалось, что было значимо меньше ($p < 0,001$), по сравнению с группой больных, получавших лечение ЦС (у 33,3 % против 88,2 %); это были больные с ИДНП

Таблица 3

Характеристика инфекционных осложнений

Вид осложнения	Количество осложнений (n=114)
ИДНП*	81 (71,1 %)
ИОХВ	24 (22,1 %)
ИМП	9 (7,8 %)

Примечание: * – ИДНП в 9 случаях в сочетании с другими инфекциями; ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства; ИМП – инфекции мочевых путей.

и интраабдоминальными инфекциями, у 4 из них развился сепсис.

При монотерапии ампициллином/сульбактамом (АС) был получен клинический эффект во всех случаях. Полная клиническая и микробиологическая эффективность отмечалась у 8 из 12 (66,7 %) пациентов, что было значимо больше ($p<0,01$), чем у больных, получавших ЦС и КП ($p<0,05$). Это были больные пневмонией ($n=4$), с ИМП ($n=2$), с поверхностной раневой инфекцией ($n=1$) и с острым холангитом ($n=1$). Частичный эффект был отмечен у 4 (33,3 %) больных с ИНДП, у одного из них было сочетание пневмонии с раневой инфекцией. У больных с пневмониями отмечалось одинаковое количество ПЭ и ЧЭ. Пациентов с отсутствием клинической эффективности при проведении терапии не было, что значимо выше, чем при терапии ЦС ($p<0,0001$) и КП ($p<0,05$).

В группе пациентов, получавших монотерапию тигециклином (ТЦ), полный эффект был отмечен только у 2 из 7 (28,6 %) пациентов с раневой инфекцией, что на 38,1 % хуже, чем при лечении АС, но различия не значимы. У 5 (85,7 %) больных с ИНДП получен частичный эффект, у одного из которых пневмония сочеталась с раневой инфекцией. Пациентов с отсутствием эффекта не было, как и при терапии АС, что значимо выше, чем при лечении ЦС ($p<0,0001$) и КП ($p<0,02$).

Комбинированные режимы антимикробной терапии были одинаково эффективны как при

сравнении между собой, так и при сравнении с режимом монотерапии АС ($p>0,05$) и эффективнее других режимов монотерапии ($p<0,02-0,0001$). В большинстве случаев ПЭ отмечался – у 82,1–92,3 % больных, ЧЭ – у 7,7–17,7 %. Пациентов с отсутствием эффекта не было.

Режим комбинированной терапии КП/ЦС/НМ (карбапенем + цефоперазон/сульбактам + нетилмицин) получали 28 пациентов. Полная клиническая и микробиологическая эффективность отмечена у 23 (82,1 %) пациентов, из них у 17 пациентов имелись пневмонии, у 3 – ИМП, у 2 – раневые инфекции, у 1 – острый холангит. Частичный эффект получен у 5 больных, в том числе у 2 – с пневмонией, из которых 1 случай осложнился сепсисом, у 1 – с пневмонией и эмпиемой, у 1 – перитонитом на фоне несостоятельности швов анастомоза. Без эффекта случаев не было.

Комбинированную терапию карбапенемами в сочетании с высокими дозами ампициллина/сульбактама (КП/АС) получили 13 пациентов, у всех проводимая терапия клинически эффективна. Полный эффект получен у 12 (92,3 %) пациентов, что на 25,6 % выше, чем при использовании режима монотерапии АС, хотя различия не значимы. Среди больных, имевших ПЭ, у 9 – пневмония, в 1 случае в сочетании с ИМП, у 2 – инфекции мочевыводящих путей, у 1 – острый холангит. Частичный эффект был получен у 1 (7,7 %) пациента с инфекцией нижних дыхательных путей.

Таблица 4

Оценка клинической эффективности в зависимости от выбора антибактериального препарата и стоимость терапии

Режим терапии	ПЭ	ЧЭ	БЭ	Стоимость одного дня лечения, руб. (www.medlux.ru)
ЦС ($n=17$)	-	2 (11,8 %)	15 (88,2 %)	840
КП ($n=18$)	4 (22,2 %)	8 (44,4 %)	6 (33,3 %)	1760 (имипенем) 3000 (меропенем)
АС ($n=12$)	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	-	1584
ТЦ ($n=7$)	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	-	5510
КП/ЦС/НМ ($n=28$)	23 (82,1 %)	5 (17,9 %)	-	2982 (имипенем) 4222 (меропенем)
КП/АС ($n=13$)	12 (92,3 %)	1 (7,7 %)	-	3344 (имипенем) 4584 (меропенем)
КП/ТГ ($n=11$)	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)	-	7210 (имипенем) 8510 (меропенем)

Комбинированную терапию карбапенемами в сочетании с тигециклином (режим КП/ТЦ) получили 11 пациентов с ИНДП, терапия у всех была клинически эффективна. У 10 (90,9 %) больных наблюдался полный клинический и микробиологический эффект, что было значимо выше, чем при использовании режима монотерапии ТГ ($p < 0,02$), ЧЭ зарегистрирован в 1 (10,1 %) случае.

Таким образом, наивысшей клинической эффективностью обладали режимы монотерапии ампициллин/сульбактамом (ПЭ – 66,7 %) и комбинированной терапии (КП/ЦС/НМ, КП/АС, КП/ТГ – 82,1; 92,3 и 90,9 % соответственно). Добавление к режиму монотерапии карбапенемов улучшило результаты лечения в группе КП/ТГ по сравнению с режимом монотерапии ТГ и не улучшило результатов лечения при комбинации карбапенемов с ампициллин/сульбактамом (режим КП/АС). Режим монотерапии цефоперазон/сульбактамом был наименее эффективен, добавление к ЦС карбапенемов и нетилмицина достоверно улучшило результаты лечения.

При анализе финансовой эффективности изучаемых режимов показано, что наименьшая стоимость одного дня терапии отмечена для ампициллина/сульбактама в монорежиме – 1584 руб. при его высокой эффективности и цефоперазона/сульбактама – 840 руб. при его минимальной активности (табл. 3). Остальные режимы требовали более высоких ежедневных затрат – 1760–8510 руб. Наиболее высокая стоимость терапии была у комбинированных режимов с включением тигециклина при равной клинической эффективности с более экономически выгодными режимами.

В табл. 5 показана суммарная оценка изучаемых схем терапии у пациентов с одним инфекционным осложнением ($n=97$) и несколькими инфекционными осложнениями ($n=9$). Высокий лечебный эффект был достигнут у большинства пациентов,

страдающих как инфекциями нижних дыхательных путей и раневыми инфекциями (различия не значимы). При этом ПЭ отмечен в 54,2 % и 58,8%, ЧЭ – в 29,2 % и 17,6 % соответственно. Общий клинический эффект составил 83,4 % и 76,5 %, без эффекта были пролечены 16,6 % и 23,5 % соответственно ($p > 0,05$). Клинический эффект при лечении инфекций мочевых путей составил 100 % (полный эффект) и был значимо выше, чем результаты лечения ИНДП и ИОХВ ($p < 0,0001$ и $p < 0,02$). Это может быть связано с созданием высоких концентраций в моче используемых антибиотиков (70–80 % выводятся с мочой в неизмененном виде, за исключением цефоперазона).

Клинический эффект у пациентов, имеющих одновременно два инфекционных осложнения, был несколько хуже по сравнению с ИНДП ($p < 0,05$) и ИОХВ ($p > 0,05$), хотя с последним различия не значимы, количество больных, леченных без эффекта, было на 32 % больше. Это можно объяснить тем, что состояние больных в этой группе было более тяжелым. Тем не менее ПЭ был достигнут у 1 больного при сочетании пневмонии с инфекцией мочевых путей. У 3 пациентов был отмечен частичный эффект, из них у 2 – пневмония сочеталась с раневыми инфекциями, у 1 – с эмпиемой плевры. Терапия была не эффективна у 5 пациентов, у которых пневмония сочеталась с раневой инфекцией, холангитом, эмпиемой, медиастинитом и перитонитом на фоне несостоятельности швов анастомоза. У пациента с пневмонией и эмпиемой плевры течение инфекции осложнилось развитием сепсиса. У больных, имевших сочетание пневмонии с медиастинитом и пневмонии с перитонитом, развился сепсис и септический шок.

Всего септические осложнения развились у 9 пациентов, явились следствием течения инфекции и неэффективности терапии. Все пациенты, у которых развились септические осложнения, получали

Таблица 5

Оценка эффективности лечения в зависимости от вида инфекционных осложнений

Вид осложнений	Эффективность лечения		
	ПЭ	ЧЭ	БЭ
ИНДП ($n=72$)	39 (54,2 %)	21 (29,2 %)	12 (16,6 %)
ИОХВ ($n=17$)	10 (58,8 %)	3 (17,6 %)	4 (23,5 %)
ИМП ($n=8$)	8 (100 %)	-	-
ИНДП + ИОХВ или ИМП ($n=9$)	1 (11,1 %)	3 (33,3 %)	5 (55,5 %)

монотерапию стандартными дозами препаратов, в том числе 4 – карбапенемами (КП), 5 – цефоперазон/сульбактамом (ЦС).

Таким образом, в нашей работе проанализировано 106 случаев различных инфекций, вызванных *A. baumannii*, чувствительных только к колистину и резистентных к остальным антибиотикам. Колистин в нашей стране не доступен. Поэтому больные получали антибактериальное лечение как в монорежиме, так и в комбинациях без включения этого препарата. Было сформировано 4 группы пациентов, получавших терапию препаратами в монорежиме, и 3 группы больных, получавших комбинированные режимы. Наихудший результат получен при применении цефоперазона/сульбактама: в 15 из 17 (88,2 %) случаев эффекта не наблюдалось, в 2 – отмечен частичный эффект. Выбор препарата был сделан, исходя из потенциальной активности сульбактама в отношении некоторых MDR штаммов *A. baumannii*. Сульбактам не только ингибирует β -лактамазы, но и действует на пенициллин-связывающие белки 2. Тазобактам и клавулановая кислота менее активны в отношении этой инфекции, чем сульбактам, и их клиническая значимость не доказана. Эффективность сульбактама подтверждается рядом сообщений об успешном лечении тяжелых нейроинфекций, вызванных MDR штаммами *A. baumannii*. По данным W.-C. Ko et al. [7], лучший эффект был показан при комбинации сульбактама и меропенема по сравнению с каждым из препаратов в отдельности как *in vitro*, так и *in vivo*. N.-Y. Lee et al. [9] получили хороший клинический эффект от комбинации карбапенемов и сульбактама при инфекциях, вызванных карбапенем- и сульбактам-резистентными штаммами *A. baumannii*. Однако отсутствие сульбактама в виде отдельного препарата в большинстве стран мира не дает возможности использовать эту комбинацию антибиотиков. Это привело к поиску других сочетаний антибактериальных препаратов с включением в режимы комбинированных сульбактам-содержащих антибиотиков и повышению суточных доз этих препаратов по сравнению со стандартно используемыми [10, 12]. С учетом отсутствия литературных данных о безопасности превышения суточной дозы цефоперазон/сульбактама, а также высокой вероятности токсических эффектов со стороны цефоперазона, суточная доза цефоперазон/сульбактама соответствовала максимально

допустимой 8 г/сут. Крайне неудовлетворительные результаты лечения могли быть связаны с низкой общей суточной дозой сульбактама. Поэтому при разработке режимов с использованием ампициллин/сульбактама мы применяли суточные дозы, превышающие стандартные. Повышение суточной дозы сульбактама свыше 4 г/сут в этой комбинации стало возможным вследствие того, что ампициллин в целом является малотоксичным антибиотиком, и доза ампициллина 12–16 г/сут (200 мг/кг) используется при лечении ряда инфекций [1, 9, 15]. Безопасность и клиническая эффективность высоких доз ампициллина/сульбактама была показана у 27 больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, леченных в двух режимах: 18 г/9 г/сут и 24 г/12 г/сут, что составило 27 г и 36 г комбинированного препарата соответственно. При лечении инфекций, вызванных MDR *A. Baumannii*, общая клиническая эффективность – 66,7 % и бактериологический эффект – 77,8 % на 8–10-е сут, так же как и смертность – 48,1 %, через 30 сут в этих группах были одинаковы. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано, что дало авторам основание рекомендовать ампициллин/сульбактам в монорежиме, считая дозу 27 г/сут достаточной [1]. Другими исследователями, проанализировавшими лечение 94 больных с инфекцией кровотока, вызванными MDR *A. baumannii*, чувствительными к ампициллин/сульбактаму, было показано, что ампициллин/сульбактам достоверно уменьшал риск летального исхода [11]. A.S. Levin et al. [9] сообщили об удачном опыте лечения 40 больных различными инфекциями в отделении реанимации. Ампициллин/сульбактам применяли в дозах 9–18 г/сут без побочных явлений. Клинический эффект в виде излечения был достигнут в 67,5 %, улучшение – в 17,5 %, умерли 15 % больных, это были пациенты с сепсисом, нейроинфекциями и тяжелыми пневмониями. В нашей клинике мы использовали высокие дозы ампициллина/сульбактама – 24 г/сут комбинированного препарата и получили полный клинический эффект в 66,6 %, ЧЭ – в 33,3 %. Это были 10 пациентов с пневмониями, 2 – с инфекциями мочевыводящих путей, 1 больной с острым холангитом. Результаты позволили считать данный монорежим одним из наиболее перспективных для лечения инфекций, вызванных MDR *A. baumannii*.

Тигециклин из группы глицилциклинов в

России является новым антибактериальным препаратом, и предварительные данные казались многообещающими [14]. Широкий антимикробный профиль препарата, включая его активность в отношении *A. baumannii*, позволил использовать его в режиме монотерапии. Однако лечение тигециклином в монорежиме оказалось недостаточно эффективным: полный эффект отмечен менее чем в трети случаев, что не позволяет рекомендовать этот препарат для лечения инфекционных процессов, вызванных MDR *A. baumannii*. Это подтверждается недавним сообщением FDA об увеличении риска летального исхода, связанного с использованием тигециклина [5] в сравнении с другими антибактериальными препаратами при совокупном анализе результатов лечения различных серьезных инфекций. Причиной более высокой смертности при использовании тигециклина было прогрессирование инфекции вследствие недостаточной антибактериальной активности препарата, особенно в случаях нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии и диабетической стопы, при которых использование данного препарата не одобрено. Увеличение числа смертельных исходов при применении тигециклина отмечено и при осложненной интраабдоминальной инфекции, а также при лечении этих воспалительных процессов тигециклином не было одобрено FDA. При лечении тигециклином резистентных к антибиотикам инфекций количество смертных случаев составило 8,6 % (11/128) против 4,7 % (2/43) при использовании препаратов сравнения. Недостаточный лечебный эффект тигециклина и более высокое количество смертельных исходов могли быть связаны с бактериостатическим действием препарата (за исключением *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*). Таким образом, FDA настоятельно рекомендует при лечении тяжелых инфекций использовать препараты, альтернативные тигециклину.

Полимиксины (в том числе полимиксин Е – колистин), к сожалению, в настоящее время в нашей стране не доступны. Анализ литературных данных не дает однозначного ответа о перспективе использования этих препаратов в режиме монотерапии. А.Р. Betrosian et al. (2008) [1] представили данные по лечению 28 больных вентилятор-ассоциированными пневмониями,

вызванными MDR *A. baumannii*. Применение колистина (9 млн Ед/сут) и ампициллина/сульбактама (27 г/сут) в двух группах больных не выявило значимых различий в показателях клинической и бактериологической эффективности. Побочные эффекты встречались в 39,6 % в группе колистина (включая нефтороксичность) и в 33 % – в группе ампициллина/сульбактама. Авторы рекомендуют оба режима для лечения этих инфекций [1]. Однако использование полимиксинов может быть ограничено серьезными побочными эффектами, такими как нефротоксичность (27–58 %), включая некроз почки, нейротоксичность и нейромускулярную блокаду.

Карбапенемы, включая имипенем/циластатин и меропенем, были назначены в монорежиме 28 больным. Полный клинический эффект были зарегистрированы в 22 %, ЧЭ – в 44 %, отсутствие эффекта – в 33 %. Полученные данные не позволяют рекомендовать использование карбапенемов в монорежиме для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*. Таким образом, только монорежим высоких доз ампициллина/сульбактама позволил достичь удовлетворительных результатов (ПЭ – 66 %, ЧЭ – 33 %). Это привело к поиску комбинированных режимов с целью повышения результатов терапии. Комбинированные режимы получили 52 больных: карбапенемы в комбинации с цефоперазоном/сульбактамом и нетилмицином (КП/ЦС/Н, n=28), тигециклином (КП/ТЦ, n=11) или ампициллином/сульбактамом (КП/АС, n=13). Клиническая эффективность была достигнута во всех случаях, ПЭ составил 82,1; 90,9 и 92,3 %, ЧЭ – 17,8; 9,1 и 7,7 % соответственно. Эффективность комбинированных режимов превышала эффективность монотерапии карбапенемами, цефоперазон/сульбактамом и тигециклином. Эффективность комбинации карбапенемов с ампициллин/сульбактамом была выше таковой при использовании монотерапии ампициллин/сульбактама. Применение тигециклина даже в комбинациях, несмотря на полученный эффект, не может быть рекомендовано с учетом данных FDA.

Таким образом, для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*, наиболее клинически и финансово эффективным является использование монотерапии ампициллином/сульбактамом в дозах 24 г/сут или комбинированных режимов, вклю-

чающих карбапенемы и ампициллин/сульбактам или карбапенемы и цефоперазон/сульбактам и нетилмицин. Последняя комбинация является экономически менее выгодной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betrosian A.P., Frantzeskaki F., Xanthaki A., Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // Scand. J. Infect. Dis. 2007. Vol. 39 (1). P. 38–43.
2. Bonomo R.A., Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa* // CID. 2006. Vol. 43. Suppl. 2. S. 49–56.
3. Chaiwarith R., Mahatthanaphak S., Boonchoo M. et al. Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chaing Mai Hospital // J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents. 2005. Vol. 22 (1). P. 347–352.
4. Decker B.K., Rather P.N., Bonomo R.A. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Vol. 51 (10). P. 3471–3484.
5. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections // www.fda.gov
6. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and resistance // Int. J. Antimicrob. Agents. 2010. Vol. 35 (3). P. 219–226.
7. Ko W.-C., Lee H.-C., Chiang S.-R. et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Vol. 53. P. 393–395.
8. Lautenbach E., Polk R. Resistant gram-negative bacilli: neglected healthcare crisis // Am. J. Health Syst. Pharm. 2007. Vol. 64 (23). P. 3–21.
9. Lee N., Yuen K.-Y., Kumana R. Clinical Role of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations // Drugs. 2003. Vol. 63 (14). P. 1511–1524.
10. Levin A.S., Levy C.E., Manrique A.E. et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam // Int. J. Antimicrob. Agents. 2003. Vol. 21 (1). P. 58–62.
11. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clin. Microb. Infection. 2012. Vol. 18 (3). P. 268–281.
12. Michalopoulos A., Falagas M.E. Treatment of *Acinetobacter* infections // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11 (5). P. 779–788.
13. Perez F., Endimiani, Ray A.J. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination // J. Antimicrob. Chemother. 2010. Vol. 65 (8). P. 1807–1818.
14. Principles and Practice of Infectious Diseases, 16th ed. / Ed. G.L. Mandel. Elsevier Churchill Livingstone, 2010. 4320 p.
15. Smolyakov R., Borer A., Riesenberger K. et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment // J. Hosp. Infection. 2003. Vol. 54, Issue 1. P. 32–38.

Поступила 26.03.12