

**Э. М. Ходош****КЛЮЧЕВОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭРАДИКАЦИИ ТЯЖЁЛЫХ ИНФЕКЦИЙ И ПРЕОДОЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ***Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Городская клиническая больница № 13, г. Харьков*

$\beta$ -лактамазный механизм резистентности микроорганизмов оказался наиболее действенным и распространённым (80 %), в связи с чем дальнейшая эволюция  $\beta$ -лактамов была направлена не только на расширение спектра антибактериальной активности, улучшение фармакокинетических характеристик, но и на преодоление резистентности возбудителей.

Так, последующая модификация  $\beta$ -лактамного кольца вдохнула новую жизнь классу пенициллинов, синтезировав аминопенициллины, пенициллиназоустойчивые пенициллины, карбоксипенициллины и уреидопенициллины. Уреидопенициллины (УП) — результат поиска пенициллинов широкого спектра действия, обладающих устойчивостью к  $\beta$ -лактамазам, меньшей алергоопасностью и широким спектром действия, в том числе высокой активностью в отношении псевдомонад. В этом классе пенициллинов к молекуле ампициллина присоединена боковая цепь, содержащая остаток мочевины, в связи с чем они и получили своё название. Связь боковой цепи с аминогруппой на альфа-углероде обеспечило повышенную способность соединяться с протеинами, связанными с ампициллином, и более быстро проникать через капиллярные поры  $\text{Gr}^+$  и  $\text{Gr}^-$  бактерий и подавлять их синтез. Правда, как это стало ясно в последующем,  $\beta$ -лактамазы золотистого стафилококка, *E. coli* и бактериоидов разрушают незащищённые УП.

Новый представитель УП зоперцин представляет собой комбинацию пенициллина 4-го поколения — пиперациллина с ингибитором  $\beta$ -лактамаз — тазобактамом в соотношении 8:1. Данная комбинация есть одна из активнейших по отношению к другим комбинациям с другими ингибиторами  $\beta$ -лактамаз. Как и все  $\beta$ -лактамы пиперациллин обладает бактерицидным действием, заключающимся в повреждении микробной стенки бактерий.

Основное преимущество УП состоит в эффективности по отношению к синегнойной палочке. Например, азлоциллин в 8–16 раз активнее карбенициллина и менее активен при заражении индол-положительными представителями протей. Некоторые виды клебсиелл также чувствительны к ним, что необычно для пенициллинов. На стрептококки уреидопенициллины действуют так же, как ампициллин. Но для пиперациллина характерна и очень высокая активность в отношении стрептококков, нейсерий, гемоглобинофильных бактерий. То есть пиперациллин представляет собой наиболее активный пенициллин, и, в то же время, служит препаратом выбора при инфекции, вызванной синегнойной палочкой. Он также подавляет многие штаммы *P. aeruginosa*, которые начинают играть всё большую роль в развитии внутрибольничных инфекций.

Создалась исключительно уникальная комбинация piperacillin и tazobactam, которая, обладая широким спектром действия, обеспечила хороший антибактериальный охват: > 80 % из SSTI  $\text{Gr}^+$  и более 90 %  $\text{Gr}^-$  изолятов. То есть зоперцин сочетает широкий антибактериальный спектр в отношении  $\text{Gr}^+$  и  $\text{Gr}^-$  аэробов, а также широкого спектра анаэробов. В сравнительных клинических исследованиях в процессе различных антибактериальных режимов, зоперцин показал высшие уровни эрадикационного и клинического эффектов при инфекции нижних дыхательных путей, абдо-

минальными инфекциями, инфекциями кожи и мягких тканей, уросепсисом, а также фебрильной нейтропенией. Для пиперациллина характерно и проникновение в спинномозговую жидкость, но там его уровень достигает лишь 10 % от уровня в сыворотке.

Поскольку УП присуща нелинейная фармакокинетика, их вводят в больших дозах (2 г) и предпочтительно с интервалом в 6–8 ч (12–18 г/сутки), а не через 4 ч, что практикуется при лечении карбенициллином. Тем не менее, по фармакокинетике пиперациллин аналогичен другим УП. Так, при приёме внутрь он не абсорбируется, и поэтому для получения достаточной концентрации в крови он предназначен для внутривенного введения.

Как и все пенициллины, УП выводятся, в основном, с мочой, в которую попадают путём активной секреции в почечных канальцах. Кроме того, их экскреция с жёлчью составляет 20–30 %, поэтому они в меньшей степени, чем другие пенициллины, накапливаются у больных с нарушением функции почек. Таким образом, при почечной недостаточности, пиперациллин и азлоциллин не аккумулируются в крови в критических концентрациях, по сравнению с карбенициллином и тикарциллином.  $T_{1/2}$  пиперациллина (азлоциллина) увеличивается максимально до 4 ч даже при почечной недостаточности, что позволяет не проводить тщательную коррекцию доз.

В проведенной нами апробации зоперцином пролечено 86 больных с внебольничной пневмонией (ВП) III–IV групп в возрасте 40–69 лет, имеющих модифицирующие факторы, а также деструкцию, парапневмонические выпоты и бактериемию. С целью изучения особенностей течения выявлены факторы риска развития ВП: респираторная инфекция — 19 больных (22,1 %), фоновые заболевания: ХОЗЛ — 21 (24,4 %), хронический лимфолейкоз — 5 (5,8 %), параканкротная пневмония — 9 (10,5 %), ИБС — 16 (18,6 %), сахарный диабет II тип, инсулинзависимый — 6 (7,0 %), алкоголизм — 10 (11,6%).

В схему лечения включались дезинтоксикационная и  $\text{O}_2$ -терапия, муколитики. В 75 случаях (87,2 %) проводилась санационная ФБС. У 49 (57 %) произведена КТ ОГК. В качестве АБ терапии вводился зоперцин (18 г/сутки) и различные неомакролиды. В течение 3–х–5–ти дней у 81 пациента (94,1 %) удалось добиться уменьшения инфекционно-токсических проявлений, дыхательной и полиорганной недостаточности. У 42 больных (48,8 %) достигнуто клинико-рентгенологическое выздоровление, у 37 (43,0 %) выявлены пневмофиброз и плевральные напластования; в 5-ти случаях (5,8 %) наблюдался летальный исход.

В заключение следует отметить, что в структуре лечения больных с ВП на фоне факторов риска отмечена высокая эффективность зоперцина. Более того, в настоящее время, когда заболеваемость ВП повсеместно протекает у лиц трудоспособного возраста на фоне всё чаще встречающихся хронических заболеваний, а также в ситуации глобального распространения синегнойной палочки и резистентных штаммов микроорганизмов, оправдано эмпирическое назначение защищённых уреидопенициллинов.