

Р.С.Козлов, О.В.Сивая, А.Н.Шевелев

Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций

НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ: 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, 46а

R.S.Kozlov, O.V.Sivaya, A.N.Shevelev

Perspective of new cephalosporins for treatment of pneumococcal infections

Summary

The aim of this study was to investigate the level and the structure of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in different regions of Russia. A total of 1,031 strains of *S. pneumoniae* from 20 centers of 15 cities of Central, North-Western, Southern, Far-Eastern, Privolzhsky, Ural, and Siberian Federal Districts were included in the study. Susceptibility to 13 antimicrobials was determined in accordance with MUC 4.2-1890.04 (ICA, Smolensk, Russia) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, USA). Resistance to penicillin, amoxicillin, ceftriaxone, ceftidoren, ceftibuten, and cefixime did not exceed 11.7, 0.3, 4.6, 2.9, 14.5, and 8.7 %, respectively. Resistance rate was 6.4 % for erythromycin, 5.7 % for azithromycin, 9.0 % for clarithromycin, and 7.3 % for midecamycin. The high in vitro activity (97.4 %) against the strains of *S. pneumoniae* was found for levofloxacin. High resistance to tetracycline and co-trimoxazole was detected being 27.4 % and 21.5 %, respectively.

Therefore, β -lactams demonstrated high activity against the strains of *S. pneumoniae*. Ceftriaxone and ceftidoren had comparable activity that was higher than that for ceftibuten and cefixime. Low resistance rate of *S. pneumoniae* was found to macrolides and levofloxacin. High resistance to tetracycline and co-trimoxazole dictates the need to limit their use for treatment of pneumococcal infections.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance.

Резюме

Целью исследования являлось изучение уровня и структуры резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России. В исследование был включен 1 031 штамм *S. pneumoniae* из 20 центров 15 городов Центрального, Северо-восточного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов России. Чувствительность к 13 антимикробным препаратам определялась методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями МУК 4.2-1890.04 (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) и CLSI (США). Установлено, что β -лактамы сохраняют хорошую активность в отношении пневмококков. Резистентность к пенициллину, амоксициллину, цефтриаксону, цефдиторену, цефтибутену и цефиксиму не превышала 11,7; 0,3; 4,6; 2,9; 14,5 и 8,7 % соответственно. Исследование активности макролидов показало, что доля нечувствительных штаммов к 14-, 15- и 16-членным макролидам составила 6,4 % для эритромицина, 5,7 % – для азитромицина, 9 % – для кларитромицина и 7,3 % – для mideкамицина. Высокая активность была отмечена у левофлоксацина (97,4 % чувствительных штаммов). Пневмококки обладали высокой резистентностью к тетрациклину (27,4 %) и котримоксазолу (21,5 %).

β -лактамы показали высокую активность в отношении исследованных пневмококков. Активность цефтриаксона и цефдиторена при этом была сравнима, в то время как цефиксима и цефтибутена была несколько ниже. Регистрировался низкий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам, левофлоксацину. Высокая резистентность к котримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования данных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококки, антимикробная резистентность.

Несмотря на наличие высокоэффективных антимикробных препаратов, разработку, внедрение новых групп и классов, уровень заболеваемости и летальности от пневмококковых инфекций остается высоким. Ежегодно в США регистрируется от 125 тыс. до 500 тыс. случаев пневмонии, 50 тыс. – бактериемии, 3 тыс. – менингита, 7 млн – острого среднего отита. При этом экономические затраты на терапию острого среднего отита ежегодно достигают 3–5 млрд долл. США, пневмококкового менингита – 9 млн, бактериемии – 35 млн, пневмонии – 113 млн долл. США [1–3]. Данные по затратам на терапию пневмококковых заболеваний в Российской Федерации практически отсутствуют, однако с учетом заболеваемости можно предположить, что они соизмеримы, поэтому значимость этой проблемы трудно переоценить.

В течение многих десятилетий β -лактамы являются основой терапии пневмококковых инфекций –

в частности, пенициллины, аминопенициллины и цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон). Особый интерес представляет внедрение в клиническую практику цефалоспоринов III поколения (цефтибутена, цефдиторена) для перорального приема, что с учетом широкого спектра показаний позволяет использовать их в амбулаторных условиях. Таким образом, изучение фармакодинамической активности данных препаратов в отношении основных возбудителей респираторных инфекций, в частности пневмококка, является необходимым условием для определения их роли исходя из локальных данных по резистентности.

Материалы и методы

Перспективное микробиологическое исследование включало в себя 20 центров из 15 городов Центрального (Москва – 4 центра, Вологда, Воронеж, Смоленск,

Ярославль), Южного (Краснодар), Приволжского (Казань, Пенза), Уральского (Екатеринбург – 2 центра), Сибирского (Иркутск, Новосибирск, Новокузнецк, Томск – 2 центра) и Дальневосточного (Хабаровск, Якутск) федеральных округов России. В каждом центре проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с клиническими признаками инфекции различной локализации (в т. ч. верхних и нижних отделов дыхательных путей, ЦНС и др.). Центры-участники были обеспечены питательными средами (колумбийский агар (*bioMerieux*, Франция)), дисками с оптохином (*bioMerieux*, Франция) для предварительной идентификации *S. pneumoniae*, а также модифицированной средой Дорсэ (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) для пересылки штаммов *S. pneumoniae* в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ.

В центральной лаборатории для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали колумбийский агар (*bioMerieux*, Франция) с добавлением 5%-ной дефибринированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5 %) при температуре 35 °С в течение 24 ч. Реидентификация пневмококков осуществлялась на основе морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α-гемолиза, чувствительности к оптохину, лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10%-ным раствором дезоксихолата натрия (*Sigma*, США) и / или положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора *Slidex Pneumo-Kit* (*bioMerieux*, Франция). После реидентификации штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (*bioMerieux*, Франция) с добавлением 30%-ного стерильного глицерина (*Sigma*, США) при температуре 70 °С.

В соответствии с рекомендациями МУК 4.2-1890.04 и CLSI (США) исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением МПК проводили методом микроразведения в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтон (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация – 5 %). Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили в стерильном 0,9%-ном растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту Мак-Фарланда (*DEN-1 McFarland Densitometr*, *Biosan*, Латвия). Полученную взвесь пневмококков вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальной пипетки. Инкубация микротитровальных планшетов проводилась при температуре 35 °С в течение 20–24 ч в обычной атмосфере.

Определялась чувствительность *S. pneumoniae* к 13 антимикробным препаратам: пенициллину, амоксициллину, цефтриаксону, цефдиторену, цефтибутену, цефиксиму, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, тетрациклину, левофлоксацину, триметоприму. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций всех перечисленных антибиотиков (*Sigma*, Германия). Критерии интерпретации результатов представлены в табл. 1.

Контроль качества с использованием контрольных штаммов *S. pneumoniae* ATCC 49619 при каждой постановке чувствительности проводили в соответствии со стандартами CLSI (2010). Допустимые значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для контрольных штаммов представлены в табл. 1.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных производили с помощью компьютерных программ *Microsoft Office Excel 2009* и *M-Lab* (НИИАХ, Смоленск).

Таблица 1
Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам (МПК, мг / л) и допустимые диапазоны МПК (мг / л) для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 (EUCAST 2011, CLSI, 2010 г.) [4, 5]

Антибиотик	Чувствительность	Умеренная резистентность	Резистентность	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
Пенициллин	≤ 0,06	≥ 0,12–2,00	≥ 4	0,25–1,00
Амоксициллин	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Цефтриаксон	≤ 0,5	1–2	≥ 4	0,03–0,12
Цефдиторен [6]	≤ 0,5	1	≥ 2	–
Цефтибутен	≤ 8	16	≥ 32	–
Цефиксим	≤ 1	2	≥ 4	–
Эритромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Азитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,06–0,25
Кларитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Мидекамицин [7]	≤ 1	2	≥ 4	–
Тетрациклин	≤ 1	2	≥ 4	0,12–0,50
Левофлоксацин	≤ 2	–	≥ 4	0,5–2,0
Котримоксазол	≤ 1	2	≥ 4	0,12–1,00

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Результаты и обсуждение

В исследование был включен 1 031 штамм *S. pneumoniae*. Все штаммы были получены из респираторных образцов (90,7 %), из которых 41,3 % приходилось на нижние отделы дыхательных путей (мокрота, жидкость, полученная при бронхо-альвеолярном и эндотрахеальном лаваже, плевральная жидкость) и 49,4 % – на верхние отделы дыхательных путей (аспират синуса, отделяемое среднего уха). Распределение остальных видов клинического материала показано на рис. 1.

Чувствительность к антимикробным препаратам

В табл. 2 представлены результаты определения чувствительности *S. pneumoniae*.

β -лактамы

В течение многих десятилетий β -лактамы являются основой терапии пневмококковых инфекций. Исходя из результатов проведенного исследования можно сказать, что все эти препараты (пенициллины и цефалоспорины) сохраняют достаточно высокую активность в отношении одного из основных возбудителей инфекций дыхательных путей – *S. pneumoniae*.

Установлено, что доля нечувствительных штаммов для пенициллина составила 11,7 %, при этом значение МПК₅₀ протестированных штаммов находилось в диапазоне чувствительности 0,03 мг / л, МПК₉₀ составила 0,125 мг / л и находилась в диапазоне умеренной резистентности (табл. 2). Анализ распределения МПК пенициллина показал наличие 2 субпопуляций – чувствительной и нечувствительной, представленной умереннорезистентными и высокорезистентными штаммами в 10,8 % и 0,9 % случаев соответственно (рис. 2).

Высокую активность в отношении исследованных штаммов пневмококков продемонстрировал

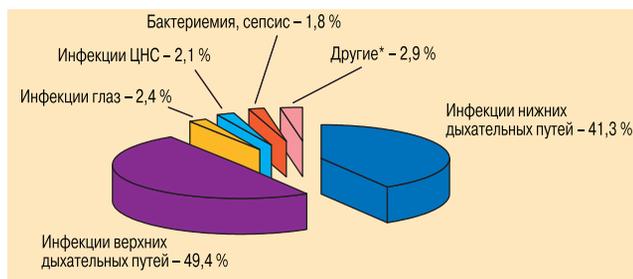


Рис. 1. Распределение видов клинического материала, из которого были выделены *S. pneumoniae*

амоксциллин. Распределение штаммов для амоксициллина примерно идентично таковому для пенициллина, однако, учитывая различие в критериях интерпретации, доля нечувствительных штаммов для амоксициллина не превышала 0,3 %. Распределение МПК амоксициллина показано на рис. 3.

Высокую активность в отношении исследованных пневмококков показали цефтриаксон и цефдиторен, 95,4 %, и 97,1 % штаммов пневмококков были чувствительными к данным препаратам, МПК₅₀

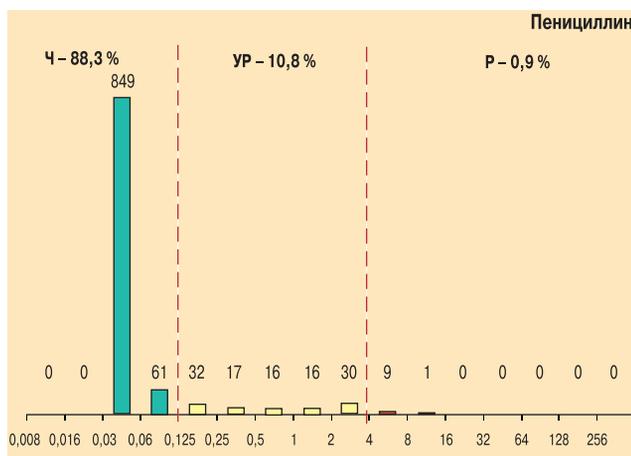


Рис. 2. Распределение МПК пенициллина для *S. pneumoniae*
Примечание: С – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность.

Таблица 2
Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* (n = 1 031)

Антибиотик	Чувствительность, %	Умеренная резистентность, %	Резистентность, %	МПК ₅₀ , мг / л	МПК ₉₀ , мг / л	Диапазон МПК, мг / л
Пенициллин	88,3	10,8	0,9	0,03	0,125	0,03–8,00
Амоксициллин	99,7	0,3	0	0,03	0,06	0,03–4,00
Цефтриаксон	95,4	2,6	2	0,016	0,125	0,03–8,00
Цефдиторен	97,1	1	1,9	0,016	0,06	0,016–4,000
Цефтибутен	85,5	6,3	8,2	4	16	0,06–256,00
Цефиксим	91,3	2,2	6,5	0,125	1	0,06–256,00
Эритромицин	93,6	1,3	5,1	0,03	0,03	0,03–128,00
Азитромицин	94,3	1,1	4,6	0,03	0,125	0,03–128,00
Кларитромицин	91,0	1,6	7,4	0,03	0,06	0,03–128,00
Мидекамицин	92,7	0,7	6,6	0,25	0,5	0,06–256,00
Левифлоксацин	97,4	–	2,6	0,5	1	0,03–16,00
Тетрациклин	72,6	3,4	24	0,25	16	0,125–256,000
Котримоксазол	78,5	5,5	16,0	0,5	4	0,06–64,00

Примечание: МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50 % исследованных штаммов, МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов.

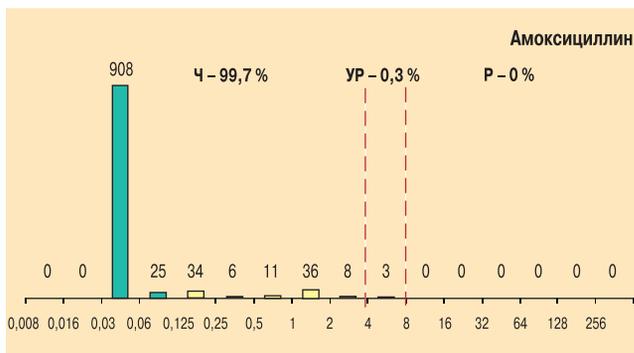


Рис. 3. Динамика распределения МПК амоксициллина для *S. pneumoniae*

составила 0,016 мг / л (табл. 2). Примечательным является тот факт, что активность нового перорального цефалоспорина цефдиторена была сравнима с активностью цефтриаксона. Пероральные цефалоспорины – цефтибутен и цефиксим продемонстрировали несколько более низкую активность в отношении *S. pneumoniae*, чем цефтриаксон и цефдиторен (рис. 4).

Макролиды, линкозамиды

Макролиды пользуются большой популярностью в клинической практике благодаря фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям, а также хорошему профилю безопасности. Исследование активности данной группы препаратов в отно-

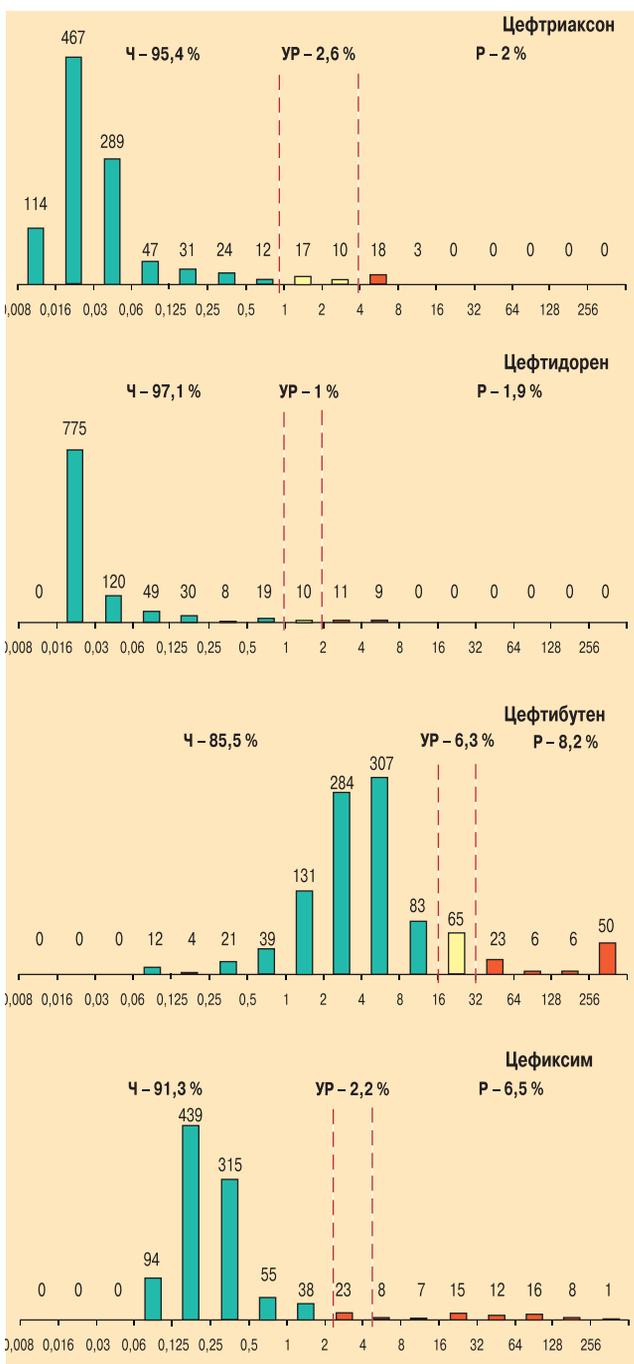


Рис. 4. Динамика распределения МПК цефтриаксона, цефдиторена, цефтибутена, цефиксима для *S. pneumoniae*

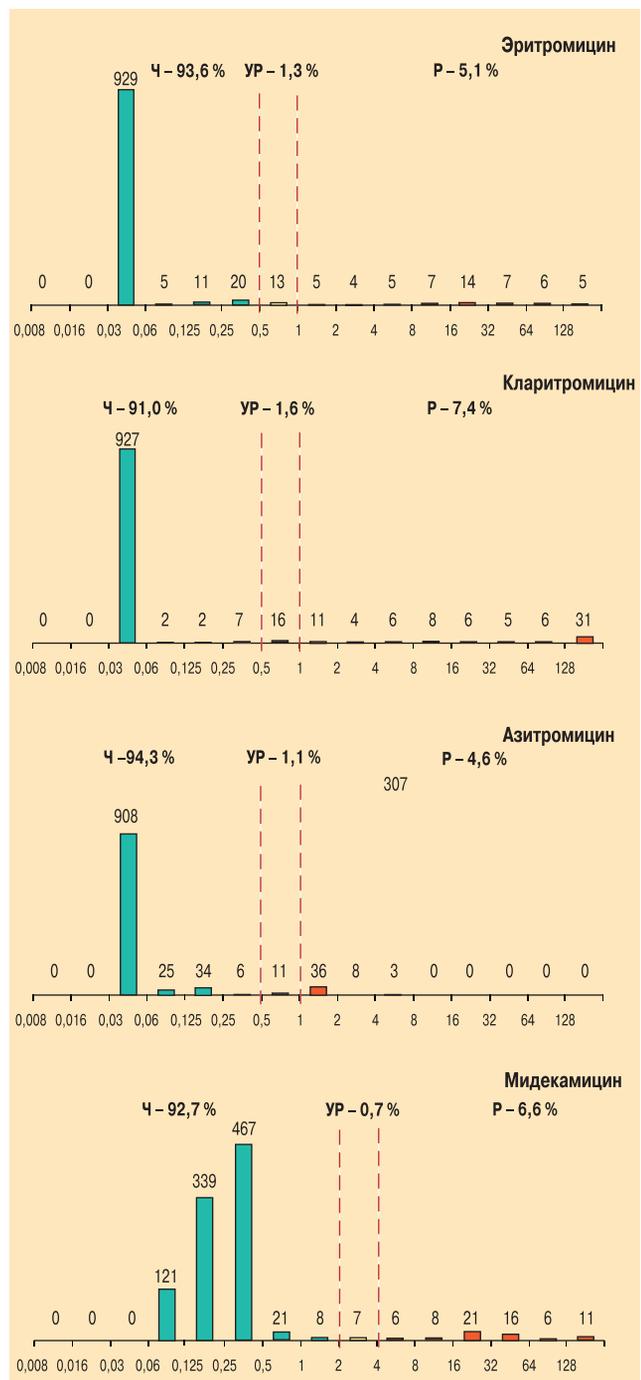


Рис. 5. Динамика распределения МПК эритромицина, кларитромицина, азитромицина, мидекамицина для *S. pneumoniae*

шении пневмококков показало, что доля штаммов, нечувствительных к 14-, 15- и 16-членным макролидам, не превышала 9 % и составила 6,4 % для эритромицина, 5,7 % — для азитромицина, 9 % — для кларитромицина и 7,3 % — для мидекамицина. Из этого следует, что активность у 14-, 15- и 16-членных макролидов в отношении исследованных пневмококков была сравнимой. Распределение пневмококков по значениям МПК для эритромицина, азитромицина, кларитромицина и мидекамицина показано на рис. 5.

Фторхинолоны

Высокую фармакодинамическую активность в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae* продемонстрировал левофлоксацин (97,4 %) с МПК₅₀ 0,5 мг / л и МПК₉₀ 1 мг / л, которые находились в чувствительном диапазоне. Распределение пневмококков по МПК для левофлоксацина показано на рис. 6.

Другие препараты

Исследование устойчивости пневмококков к тетрациклину выявило низкую фармакодинамическую активность данного препарата в отношении протес-

тированных штаммов, доля нечувствительных пневмококков составила 27,4 % (табл. 2). Нечувствительные пневмококки представлены 2 субпопуляциями: с низким и высоким уровнями резистентности 4 и 8–256 мг / л, с высоким МПК₉₀ (16 мг / л), находящимся в диапазоне высокой резистентности (рис. 7).

Широкое использование котримоксазола привело к значительному росту устойчивости к данному препарату, которая коррелирует с резистентностью пневмококков к пенициллину и макролидам. Результаты настоящего исследования подтверждают факт наличия значительной популяции (21,5 %) пневмококков с нечувствительностью к котримоксазолу (табл. 2). Распределение штаммов по значениям МПК показано на рис. 8.

Принимая во внимание низкую фармакодинамическую активность тетрациклина и котримоксазола в отношении пневмококков, следует отказаться от их использования в эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Заключение

С учетом полученных результатов очевидным является факт, что β-лактамы сохраняют свою актуальность в терапии пневмококковых инфекций. Проблема пенициллинорезистентности пневмококков в России не является столь значимой, как в США — 21,2 % [8], Испании — 22,9 % [9], Японии — 44,5 % [10], поскольку в РФ регистрируется относительно невысокий уровень устойчивости — ≤ 11,7 %. Кроме того, принимая во внимание высокую активность антибиотиков, а также их фармакокинетические особенности, этой группе препаратов отводится важное место в терапии пневмококковых инфекций различной локализации.

Широкое внедрение пероральных цефалоспоринов III поколения определило необходимость исследования их активности в отношении пневмококков. Было установлено, что наибольшей она была у цефдиторена: 97,1 % штаммов были чувствительными к данному препарату. Следует отметить, что активность данного препарата была сравнима с активностью парентерального цефалоспоринона III поколения — цефтриаксона (95,4 %) и респираторного фторхинолона — левофлоксацина (97,4 %), которые уже несколько 10-летий являются основой терапии среднетяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций. Учитывая фармакокинетический профиль и низкий уровень устойчивости, данный препарат можно рекомендовать для лечения пневмококковых инфекций.

Невысокий уровень устойчивости пневмококков к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину и кларитромицину) и к 16-членным макролидам (мидекамицину) также позволяет использовать данные препараты в терапии пневмококковых инфекций.

Высокий уровень устойчивости к тетрациклину (~ 30 %) и котримоксазолу (~ 25 %) диктует необходимость отказаться от использования данных препаратов в терапии пневмококковых инфекций.

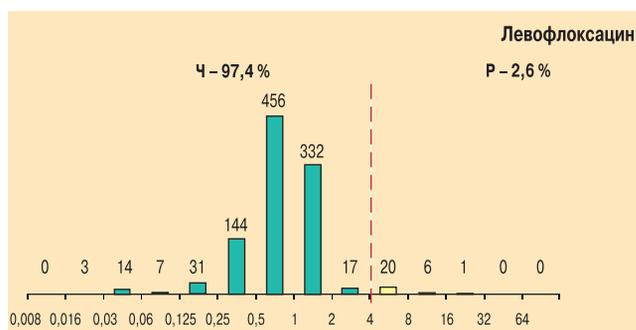


Рис. 6. Динамика распределения МПК левофлоксацина для *S. pneumoniae*

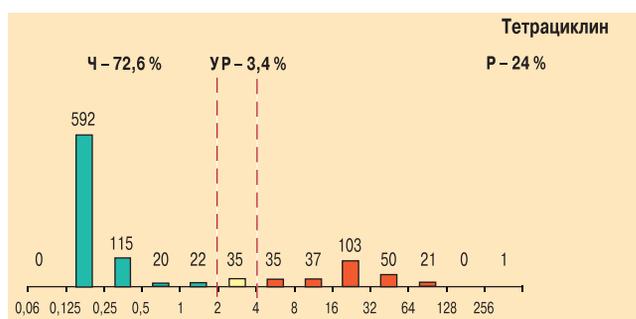


Рис. 7. Динамика распределения МПК тетрациклина для *S. pneumoniae*

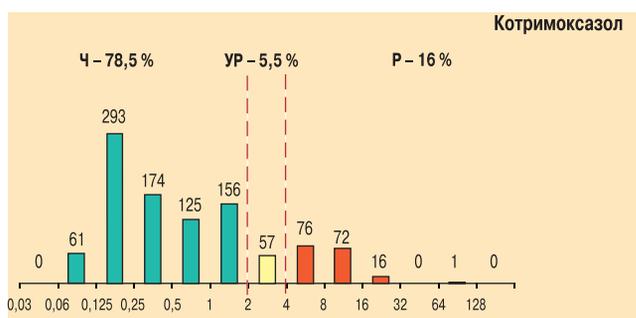


Рис. 8. Динамика распределения МПК котримоксазола для *S. pneumoniae*

Литература

1. Bartlett J.C., Mundy L.M., Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1618–1624.
2. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. et al. Management of community-acquired pneumoniae in the era of pneumococcal resistance: A report from the Drug-Resistance Streptococcus Pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1399–1408.
3. Gooch III W.M., Golanty S.A. A review of treatment guidelines in an era of drug-resistant pneumococcal pathogens: a review of otitis media guidelines. Laguna Niguel, CA: The Institute of Medical Studies; 2000.
4. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. 88–91.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. January 5, 2011.
[Http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.3_pdf.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.3_pdf.pdf)
6. Karlowsky J.A., Jones M.E., Draghi D.C. et al. In vitro susceptibility of recent clinical isolates of pneumococci to the investigational cephalosporin cefditoren. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2002; 42 (1): 59–64.
7. Statement 2003 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 2: S46–S48.
8. Jenkins S.G., Brown S.D., Farrell D.J. Trends in antibacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA: update from Protekt US Years 1–4. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2008; 7 (1): 1.
9. Perez Trallero E., Martin Yerrero J.E., Mazon A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). Antimicrob Agents Chemother 2008; 54 (7): 2953–2959.
10. Inoue M., Farrell D.J., Kaneko K. et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1–5 (1999–2004). Microb. Drug Resist. 2008; 14 (72): 109–117.

Информация об авторах

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., директор НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия"; тел.: (4812) 45-06-12; e-mail: roman@antibiotic.ru
Сивая Оксана Викторовна – к. м. н., научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия"; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: oksana@antibiotic.ru
Шевелев Алексей Николаевич – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия"; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: shevelev@antibiotic.ru

Поступила 09.03.11
© Коллектив авторов, 2011
УДК [616.24-02:579.862]-085