

АМИКАЦИН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Авторы: Л.А. Харченко, Украинский центр интенсивного лечения сепсиса, г. Киев

Значительно и постоянно возрастающее количество антибактериальных препаратов, доступных для клинического применения, практически исключает возможность их сравнительной оценки даже опытным клиницистом. В последние годы на первое место выходит квалифицированная оценка медицинской информации, основанная на концепции доказательной медицины. Опубликованы многочисленные исследования микробиологической чувствительности, результаты клинического применения выводят семейство цефалоспоринов на одно из первых мест по применению, особенно в интенсивной терапии. Определенное место по частоте применения занимают карбапенемы, фторхинолоны и другие антибиотики.

Однако, несмотря на высокую антимикробную активность этих лекарственных средств, аминогликозиды остаются препаратами выбора при лечении гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных грамотрицательными возбудителями.

Введение в медицинскую практику термина «антибиотик» совпало с открытием в 1944 г. первого аминогликозида — стрептомицина и принадлежит лауреату Нобелевской премии профессору С.Д. Ваксаману.

Как в СНГ, так и в Украине из группы аминогликозидов наиболее широко, но часто неоправданно с медицинской точки зрения применяется так называемый народный антибиотик гентамицин, тогда как другие более эффективные и безопасные аминогликозиды не используются порой из-за недостаточной информированности практических врачей.

Вся группа аминогликозидов объединяет антибиотики, родственные по своему строению, антимикробному спектру, фармакологическим свойствам и однотипным побочным явлениям.

В состав аминогликозидов входят два и более аминсахара, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом.

Аминогликозиды условно делятся на две группы — «старые» и «новые». К «старым» аминогликозидам относятся стрептомицин, канамицин, неомицин и мономицин. В настоящее время эти препараты применяются в клинической практике редко, за исключением стрептомицина, по очень узким показаниям в связи с высокой резистентностью к ним большинства возбудителей, узким спектром действия и высокой токсичностью.

К «новым» аминогликозидам относятся гентамицин, нетромицин, тобрамицин и амикацин.

В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (Л.С. Страчунский, 2002) (табл. 1).

Таблица 1. Классификация аминогликозидных антибиотиков

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Фармакокинетика аминогликозидов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Фармакокинетика аминогликозидов

Параметры	Гентамицин	Тобрамицин	Нетромицин	Амикацин
T 1/2, ч	1,7–2,3	2,0–2,5	1,5–2,7	2–3
Объем распределения, %	14–22	12–17	15–20	16–30
Связывание с белками, %	25–30	–	–	4–11
Кумуляция	+	–	–	–
Выведение почками, %	59–100	90	45–90	65–94
Широта терапевтического диапазона, мг/мл	5–12	5–12	5–12	10–25
Время достижения максимальной концентрации, ч	1	0,5–1	0,5–1	0,5–1
Метаболизм	Не действ.	Не действ.	Не действ.	Не действ.
Концентрация в ликворе	Плохая	–	Незначит.	10–20 %
Элиминация почками, %	90 % — 24 ч	90 % — 24 ч	80 % — 24 ч	95 % — 24 ч
Элиминация печенью	Мин.	Мин.	Мин.	Мин.
В какие органы и ткани хорошо диффундирует	Почки, синовия, умеренно — плевральная полость, слизистые	Почки, синовия, умеренно — плевральная полость, слизистые, жир, плохо — желчь, кости	Почки, синовия, умеренно — плевральная полость, слизистые	Почки, синовия, умеренно — слизистые, плевральная полость, плацента

Быстрое бактерицидное действие является основным механизмом влияния аминогликозидов на микробную клетку.

Они активно проникают через клеточную мембрану микробной клетки, необратимо связываются с одним или несколькими белками специфических рецепторов на субъединице 30S бактериальных рибосом и нарушают образование комплекса между информационной РНК и субъединицей 30S. Происходит ошибочное считывание ДНК, что ведет к образованию неполноценных белков, расщеплению полирибосом, нарушению синтеза белка микробной клеткой. В результате ускоряется транспорт аминогликозидов, приводящий к усиленному разрушению цитоплазматических мембран микробной клетки и ее гибели.

Аминогликозиды обладают высокой активностью против грамотрицательных бактерий, стафилококков, в том числе некоторых метициллинрезистентных штаммов. Однако степень чувствительности отдельных штаммов различается в зависимости от условий отделений лечебных учреждений, регионов, что однозначно можно учитывать в так называемом микробиологическом паспорте. Обычно аминогликозиды высокоактивны против представителей семейства Enterobacteriaceae, в том числе *E.coli*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Citrolacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.* Довольно высокую чувствительность к аминогликозидам имеют неферментирующие бактерии — *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* При лечении синегнойной инфекции аминогликозиды часто применяются в комбинации с антисинегнойными пенициллинами (пиперациллин) или цефалоспорины (цефтазидим), что ведет к потенцированию их антимикробного действия и позволяет значительно повысить эффективность лечения. Данные комбинации на сегодня являются основными при лечении синегнойной инфекции.

Аминогликозиды также действуют на *S.aureus* и в комбинации с пенициллиназоустойчивыми пенициллинами и цефалоспорины применяются при лечении стафилококковой инфекции.

При этом в случаях выявления метициллинчувствительных и метициллинрезистентных стафилококков аминогликозиды комбинируют соответственно с оксациллином и рифампицином, а также ванкомицином или линезолидом. При тяжелых инфекциях включение аминогликозидов в комплексную терапию позволяет расширить спектр антимикробного действия при смешанной аэробно-анаэробной инфекции (например, в сочетании с клиндамицином, метронидазолом), в частности, при их применении эндолимфатически.

Аминогликозиды II и III поколения характеризуются дозозависимой бактерицидной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов семейства

Enterobacteriaceae (E.coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (P.aeruginosa, Acinetobacter spp.).

Как правило, антибиотикотерапия проводится с учетом микробиологической чувствительности тех или иных микроорганизмов к антибиотикам. Очень часто техническое оснащение лечебных учреждений не дает возможности экспресс-методом определить флору и чувствительность. Существует много ситуаций, когда по экстренным показаниям необходимо назначать антибиотик немедленно. Во всех этих ситуациях антибиотик применяют эмпирически, для чего необходимо знать об основном свойстве антибиотиков — их влиянии на те или иные микроорганизмы. С этой целью проводятся исследования фирмами — производителями антибиотиков и выдаются соответствующие рекомендации, а также с учетом этого составлены протоколы лечения тех или иных заболеваний. Если опираться на протоколы, рекомендуемые, например, в Северной Америке, то практически везде фигурирует гентамицин как один из антибиотиков выбора при лечении тех или иных инфекций.

Однако в странах СНГ, особенно в России, Украине и других государствах, микробиологическая чувствительность флоры к гентамицину составляет около 30–60 %.

В стационарах Киева, впрочем, как и в других регионах, возбудители грамотрицательных госпитальных инфекций имеют высокий уровень резистентности к гентамицину и наименьший — к амикацину. Однако в тех стационарах, где амикацин или нетилмицин широко применяются, также наблюдается определенный уровень резистентности к этим аминогликозидам.

В то же время, решая вопрос о выборе аминогликозидов, необходимо учитывать данные о чувствительности возбудителей, которые специфичны для каждого лечебного учреждения (рис. 1).

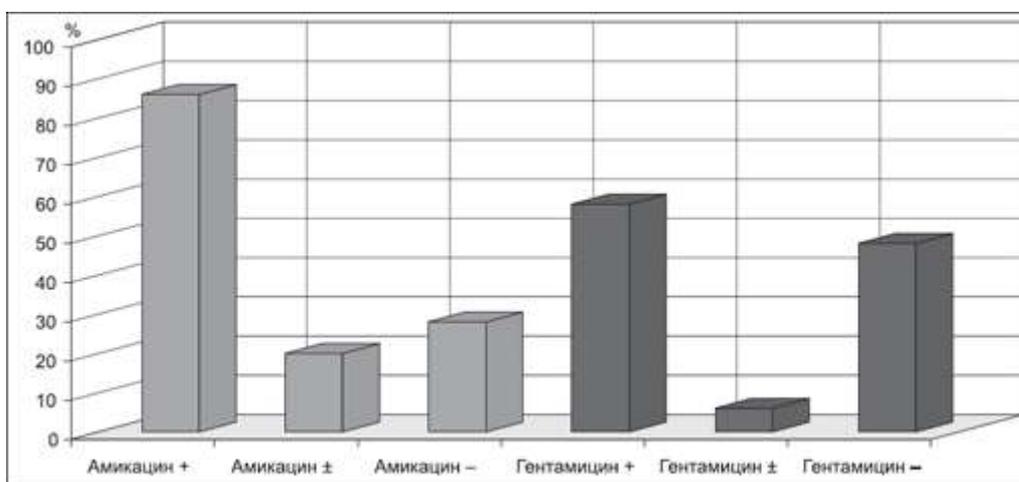


Рисунок 1. Чувствительность микроорганизмов к аминогликозидам в Украинском центре лечения сепсиса (n = 384; ан. = 396; 2007 г.)

Следует отметить увеличивающуюся чувствительность к гентамицину (свыше 50 %) в центре лечения сепсиса, это можно объяснить тем, что данный препарат не применялся в течение последних 5–6 лет.

Аминогликозиды используются как средства первоначальной эмпирической терапии в комбинации с антисинегнойными цефалоспоридами и пенициллинами при антибактериальной терапии больных с нейтропениями, при внутрибольничной инфекции. При этом отмечена их высокая эффективность при инфекциях на фоне

иммунодефицитных состояний (после обширных полостных операций, при больших потерях крови, при обширных ожогах II–III степени, у онкологических больных).

Различные аминогликозиды по-разному распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости (табл. 3). Особенно высокие концентрации создаются в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в спинномозговой жидкости достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Таблица 3. Распределение аминогликозидов (%) в зависимости от концентрации в плазме крови

Перикардальная жидкость	50–100
Перитонеальная жидкость	50–100
Плевральный экссудат	40–50
Бронхиальный секрет	25–50
Синовиальная жидкость	25–50
Амниотическая жидкость	25
Желчь	10
Ликвор	< 5

Период полувыведения у всех аминогликозидов примерно одинаков и при нормальной функции почек колеблется от 2 до 3 часов. Распределение аминогликозидов в организме представлено в табл. 3.

Аминогликозиды хорошо проникают в ткани и жидкости, достигая высоких концентраций в печени, легких, корковом веществе почек. Более низкие концентрации обнаруживаются в костях, мышцах. Уровень аминогликозидов в моче превышает наблюдаемый в плазме крови.

В то же время низкие концентрации отмечаются в желчи, мокроте, бронхиальном секрете. Аминогликозиды плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, за исключением амикацина (10–20 %), поэтому при лечении менингитов необходимо обычное применение этих антибиотиков сочетать с эндолумбальным введением. Аминогликозиды не проникают в жировую ткань.

При асците увеличивается объем распределения антибиотиков этой группы, и их концентрация в плазме крови снижается, что необходимо учитывать при расчете доз этих препаратов.

Активность аминогликозидов снижается в кислой среде. Чаще всего применяется рациональная эмпирическая моно- и комбинированная терапия (в большинстве случаев в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей). Однако данную антибиотикотерапию необходимо проводить при определении микробиологической чувствительности.

Амикацин обладает преимуществами по сравнению с гентамицином, тобрамицином и нетилмицином: меньшей частотой выявления устойчивых штаммов возбудителей и относительно малой токсичностью. Он также менее токсичен по сравнению с нетилмицином и в отличие от последнего потенцирует действие бета-лактамов антибиотиков на энтерококки.

Следует отметить, что, несмотря на возможные колебания цен в различных регионах и аптеках, аминогликозиды (за исключением нетилмицина) относятся к числу относительно недорогих антибиотиков.

Таким образом, можно полагать, что амикацин в настоящее время следует рассматривать как аминогликозид первого выбора, а нетилмицин — как препарат резерва. Однако окончательный вывод следует делать на основании мониторинга чувствительности микроорганизмов в конкретном медицинском учреждении.

Чем же амикацин привлекает практического врача? Прежде всего высокой активностью против грамотрицательных бактерий, синергизмом антимикробного эффекта на стафилококк при комбинированном применении с бета-лактамами антибиотиками, нетоксичностью.

В Украинском медицинском центре интенсивной терапии сепсиса (УМЦИТС) проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование у 62 больных с тяжелым сепсисом с целью изучения клинического действия отечественного амикацина (Амицил® производства отечественной корпорации «Артериум») и оригинального препарата Амикин™, BMS (США).

Продолжительность периода от манифестации патологического процесса до начала исследования составила 2,23 дня, предшествующая антибактериальная терапия проводилась у 52 пациентов (83,8 %). До поступления в УМЦИТС микробиологический анализ проведен лишь у 17 пациентов (27,4 %).

До начала специфической терапии всем пациентам проведено бактериологическое исследование с отбором не менее 2 проб исследуемого материала (кровь из периферической вены, раневое отделяемое, ликвор, трахеобронхиальный секрет, моча). Повторное микробиологическое обследование проводилось через 48 ч после начатого лечения и после завершения лечения по протоколу. Экспресс-оценка нативного материала с окраской по Грамму выявила в 11 пробах грамотрицательные микроорганизмы и в 5 пробах — грамположительную кокковую микрофлору, в остальных случаях возбудитель не был выявлен. В соответствии с протоколом учтены все инвазивные манипуляции и процедуры, а также сопутствующие заболевания.

Методом случайного выбора пациенты рандомизированы (1 : 1) для назначения цефтриаксона в дозе 2 г два раза в сутки (внутривенно капельно) — 1-я группа (цефтриаксон/Амикин™ — Cef/Amikin™, BMS (США), n = 31), цефтриаксона в аналогичной дозе в комбинации с амикацином (Амицил® производства отечественной корпорации «Артериум») дважды в сутки внутривенно — 2-я группа пациентов (Cef/Amicil®, «Артериум» (Украина), n = 31).

Базисная терапия пациентов с тяжелым сепсисом включала респираторную, гемодинамическую, нутритивную поддержку, профилактику острых стрессовых язв, хирургическое лечение первичного инфекта с применением поэтапных инвазивных и малоинвазивных вмешательств. Все больные с факторами риска развития системного кандидоза получали флуконазол по 100–200 мг в сутки.

Комплексное обследование включало:

- клинико-лабораторную оценку ССВО;
- ежедневную оценку тяжести состояния по шкале APACHE 2;
- оценку полиорганных нарушений по шкале SOFA.

Эти показатели определены как первичные конечные точки для оценки эффективности проводимой комплексной терапии. Раннее быстрое прогрессирование или персистирующая органная дисфункция в первые 48ч от начала лечения расценивались как результат неадекватной антибактериальной терапии, проводилась последующая ее коррекция и исключение пациентов из исследования при условии адекватной и своевременной санации первичного инфекта.

Больные с жалобами на шум в ушах и снижение слуха консультированы оториноларингологом, после стабилизации выполнялась аудиометрия.

После завершения лечения по протоколу эффективность лечения оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями: клиническая эффективность (выздоровление, улучшение, отсутствие эффекта, рецидив, невозможно оценить) и бактериологический ответ в конце лечения (эрадикация возбудителя, условная эрадикация, рецидив).

При проведении исследования учитывали все явления, которые могли быть расценены как побочные эффекты исследуемых препаратов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Excel 5.02 для Windows. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Основные клинические характеристики пациентов обеих групп после рандомизации и первичной оценки тяжести их состояния представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные клинические характеристики пациентов обеих групп после рандомизации

Показатель	1-я группа, Cef/Amikin™, n = 31	2-я группа, Cef/Amicil®, n = 31
<i>По локализации первичного инфекта</i>		
Инфекционный эндокардит	9	9
Инфекции дыхательных путей	3	5
Инфекции кожи и мягких тканей	7	6
Внутрибрюшные инфекции	3	2
Абсцессы печени, селезенки	2	2
Одонтотенная инфекция	4	4
Тяжесть по шкале APACHE 2, баллы	17,83 (от 10 до 22)	18,67 (от 11 до 23)
Полиорганные нарушения по шкале SOFA, баллы	5,68 (от 4 до 8)	5,97 (от 4 до 8)

Идентификация возбудителей по результатам первичного исследования (табл. 5) и оценка бактериологического ответа *in vitro* (табл. 6) показали, что предполагаемая бактериологическая эффективность Амицила® (амикацина производства фармацевтической корпорации «Артериум», Украина) и оригинального препарата Амикина™, BMS, не отличалась. Таким образом, на основании нашего исследования можно сделать вывод об эквивалентности отечественного препарата Амицил® оригинальному препарату.

Таблица 5. Бактериологический диагноз по результатам первичного обследования

Вид возбудителя	Количество случаев	
	1-я группа, Cef/Amikin™, n = 31	2-я группа, Cef/Amicil®, n = 31
<i>P.aeruginosa</i>	7	6
<i>Proteus spp.</i>	5	4
<i>S.aureus</i>	2	3
<i>S.epidermidis</i>	1	2
<i>S.pyogenes</i>	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4
<i>E.coli</i>	7	6
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1
Микробные ассоциации	6	7
Возбудитель не установлен	1	2
<i>Candida spp.</i>	3	4

Таблица 6. Биологический ответ после завершения лечения по протоколу с учетом всех пациентов, отобранных для исследования

Критерии оценки	Число случаев (%)	
	1-я группа, Cef/Amikin™, n = 31	2-я группа, Cef/Amicil®, n = 31
Эрадикация возбудителя	14 (45,64)	15 (48,44)
Условная эрадикация	10 (32,3)	11 (35,5)
Рецидив	1 (3,2)	1 (3,2)

Список литературы / References

1. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: Дисс... д-ра мед. наук. — М., 1993.
2. Алварес Лерма Ф. Эффективность монотерапии меропенемом при вентилятор-ассоциированной пневмонии // Антибиотики и химиотер. — 2001. — 46 (12). — 42-52.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.
4. Руднов В.А. Формуляр антимикробных средств для отделений реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т. I, № 1. — С. 68-75.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002.
6. Трещинский А.И. Состояние лечения больных с инфекционными осложнениями в отделениях интенсивной терапии Украины // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — № 3 (16). — С. 50-65.
7. Трещинский А.И., Беляев А.В., Глумчер Ф.С. Современный взгляд на основные принципы антибактериальной терапии в интенсивной терапии // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2002. — № 2. — С. 54-71.
8. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Клиническое применение фортума в лечении вторичного бактериального менингоэнцефалита // Ліки України. — 2003. — № 10. — С. 25-28.
9. Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибиотикотерапии в условиях ОРИТ // Клиническая антибиотикотерапия. — 2002. — № 2 (16). — С. 12-19.
10. Шано В.П., Черный В.И., Гюльмамедов Ф.И. и др. Периоперационная профилактика и лечение инфекционных осложнений в хирургии: Метод. рекомендации. — Донецк, 2001. — 44 с.
11. Gastmeier P. Nosocomial urinary tract infection: many unresolved questions // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — Vol. 7. — P. 521-523.
12. Peterson D.L., Rice L.B. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimisation of selection of individual outcome mutually exclusive? // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Т. 36, № 8. — P. 1006-1012.