

МЕРКАЦИН

Клиническая эффективность Меркацина в лечении легочной инфекции у детей с муковисцидозом

The efficacy of Merkacin (amikacin) in treatment of pulmonary infection in children with cystic fibrosis

In this article we present the study of therapeutic efficacy of Merkacin used in combine antibiotic therapy of pulmonary infection in children with cystic fibrosis. The study demonstrates high antimicrobial activity of combine therapy with amikacin in mixed infection with *Ps. aeruginosae* and *S. aureus*. The use of complex antibiotic therapy is a preventive method of the extended antibiotic-resistance appearance.

Обзор. В исследовании проводилась изучение клинической эффективности препарата Меркацин в комбинированной антибиотикотерапии легочной инфекции у детей с муковисцидозом.

Исследование продемонстрировало высокую антибактериальную активность комбинированного лечения амикацином при смешанной инфекции *Ps. aeruginosae* и *S. aureus*. Использование комплексной антибактериальной терапии является методом предотвращения развития антибиотикорезистентности.

Актуальность

Течение и прогноз муковисцидоза обусловлены степенью поражения бронхолегочной системы и агрессивностью возбудителей колонизирующих дыхательные пути. Считается что *S. aureus* (частота обнаружения 20-55%) и *H. influenzae* являются главными возбудителями у детей с муковисцидозом; а присоединение *Ps. aeruginosae* (23-83%) увеличивается одновременно с возрастом детей. Штаммы *S. aureus* при муковисцидозе имеют повышенный тропизм к эпителию дыхательных путей, путём формирования адгезии-поверхностных белков, которые обеспечивают стабильное фиксирование бактерий к эпителиальным клеткам в сравнении со штаммами изолированными при других легочных патологиях [1]. *Ps. aeruginosae* является важным патогенным фактором у пациентов с муковисцидозом, что ведёт к развитию хронической легочной инфекции. В следствии инфицирования дыхательных путей *Ps. aeruginosae* происходит развитие мукоидных, алгинат-продуцирующих вариантов. Присутствие немуконидных форм часто является асимптоматичным и имеет прерывистый характер.

Эрадикация или уменьшение бактериальной концентрации на начальных стадиях колонизации возможна исключительно при адекватной антибиотикотерапии, которая значительно уменьшает возможность появления алгинат-продуцирующих мутантов *Ps. aeruginosae* [2]. Одновременно с трансформацией *Ps. aeruginosa* в мукоидную форму инфекция становится хронической с периодическими обострениями и имеет место прогрессирование легочной патологии. Антибактериальное лечение инфекции *Ps. aeruginosae* (мукоидная форма) значительно уменьшает бактериальную концентрацию в мокроте и улучшает состояние пациента, но как правило не приводит к полной эрадикации инфекции.

Разрушение легочной ткани обусловленное *Ps. aeruginosae* имеет сложный механизм и

связан с продукцией цитокинов, эндотоксинов, гемофизинов и протеаз. Выживаемость и репликация микробов возможна благодаря формированию биофильма который не позволяет проникновение фагоцитов и антител и ведет к антибиотикорезистентности. Существуют и другие механизмы защиты, такие как фимбрии, которые участвуют в адгезии микробов к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Разновидность *Ps. aeruginosae*, присутствие или отсутствие биофильма усложняет выбор программы антибиотикотерапии.

Появление значительного числа антибиотиков последних поколений привело к улучшению успехов в лечении инфекции *Ps. aeruginosae*. К сожалению, монотерапия, в частности полирезистентных штаммов не всегда приводит к положительному эффекту, благоприятствуя развитию резистентности к используемым препаратам. Использование комбинаций антибиотиков, из которых наиболее удачной считается ассоциация β -лактамов и аминогликозидов основывается на синергизме препаратов и в результате достижение лучшего терапевтического эффекта.

Меркацин (амикацин) является системным антибиотиком с бактерицидным эффектом и широким спектром действия группы аминогликозидов. Фиксируя 30S подединицу рибосом бактерий, блокирует синтез транспортной/информационная РНК, также разрушает цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки. Меркацин проявляет высокую активность к Грамм-отрицательным микроорганизмам: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Providencia*, *Citobacter freundii* (включая штаммы резистентные к гентамицину, тобрамицину), а также к некоторым Грамм-положительным микроорганизмам: *Staphylococcus* (включая штаммы резистентные к метицилину, цефалоспорином), некоторые штаммы *Streptococcus*.

Цель

Изучение эффективности Меркацина (амикацина) в лечении легочной инфекции у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы

В исследование были включены 15 пациентов с муковисцидозом, с легочной инфекцией с *Ps. aeruginosae* в возрасте 2-19 лет. Диагноз муковисцидоза был подтвержден у всех детей и характеризовался смешаной формой болезни и тяжелым течением. У детей включенных в исследование наблюдалось периодический мучительный кашель с выделением вязкой, слизисто-гноной мокротой в средних и больших количествах, отдышка, отставание в физическое развитие. Дети были разделены на 2 группы: 9 детей- группа исследования и 6 детей- контрольная группа. Все дети из группы исследования получали внутривенное лечение цефтазидимом- цефалоспорин 3-его поколения и Меркацином (амикацин) в течении 10-14 дней, а дети из контрольной группы- монотерапию цефтазидимом. У детей с муковисцидозом в стадии обострения были взяты 32 анализа мокроты на микробиологическое обследование. Для идентификации этиологии инфекции были сделаны посевы мокроты до начала и после завершения курса лечения. Антибиотикограмма определялась методом диффузии на агаре *Miuler-Hinton* антибиотиками на стандартных дисках.

Результаты и дискуссии

Бактериологическое обследование мокроты детей из группы исследования выявило присутствие бактериальной ассоциации *Ps. aeruginosae*+*S. aureus* в 88,8% случаев, *Ps. aeruginosae*+*S.aureus*+*H. Influenzae* в 11,1% случаев. В контрольной группе смешанная инфекция *Ps. aeruginosae*+*S. aureus* была выявлена в 50% случаев; *Ps. aeruginosae*-33,3%; *Ps. aeruginosae*+ *H. Influenzae* в 18,6% случаев. У 1 ребенка *Ps. aeruginosae* была выявлена первично, а другие 2 детей были обследованы в первый раз. Результаты бактериологического обследования по окончании антибиотикотерапии выявили отсутствие инфекции *Ps. aeruginosae* у 44,4% детей из группы исследования и у 33,3% детей из контрольной группы. В случае первичной инфекции у 1 ребенка из группы исследования эрадикация инфекции после первого курса антибактериальной терапии была возможной благодаря отсутствию механизмов защиты микробов против антибактериальных средств и высокой чувствительности к применяемым препаратам. У других 2 пациентов инфекция с *Ps. aeruginosae* возможно была первичной инфекцией с продолжительностью менее 6 месяцев, так как они были обследованы впервые. Уменьшение бактериальной концентрации в группе исследования составила 44,4% детей, а в контрольной группе- 68,6%. Отсутствие эффекта *in vitro* констатировалась у 1 ребенка (11,1%) из контрольной группы.

Принципы лечения муковисцидоза включают эрадикацию агрессивных микробов или уменьшение бактериальной концентрации и супрессия активности *Ps. aeruginosae*. Принципы супрессивного лечения основываются на уменьшение клинических проявлений болезни, улучшение легочных функций, которые достигаются в течении антибактериальной терапии и положительный эффект который длится еще 1-2 месяца после окончания курса лечения. Итак, восстановление респираторной функции и адекватное физическое развитие достигается повторными интенсивными 2-х недельными курсами лечения каждые 3 месяца в специализированных центрах. Стандартная терапевтическая программа включает внутривенный приём антибиотиков в течении 14 дней в условиях стационара с дальнейшим пероральным приёмом антибиотиков в амбулаторных условиях в течении 2-3 недель.

Терапевтический эффект Меркацина в легочной инфекции с *S. aureus* исследовалась в связи с тем что *S. aureus* играет важную роль в развитии хронической инфекции с *Ps. aeruginosae*. *S. aureus* является возбудителем характерным начальным стадиям заболевания. Разрушая эпителий дыхательных путей способствует инвазии более агрессивных патогенов характерных для муковисцидоза. В результате исследования в группе принимавшей комбинированное лечение констатировалась отсутствие *S. aureus* в повторных бактериологических анализах мокроты в 55,5% случаев, а в контрольной группе этого не произошло. Уменьшение концентрации микробов в группе исследования составила 22,2%, а в контрольной группе 66,6% . Отсутствие терапевтического эффекта подтверждённое бактериологическим обследованием было выявлено в обеих группах (11,1%).

Комбинированное антибактериальное лечение является эффективным методом предотвращения развития антибиотикорезистентности. Результаты исследования показали, что Меркацин обладает высокой активностью в лечении Грамм-отрицательных инфекций и хорошо переносится пациентами. Экспериментальные данные позволяют утверждать, что амикацин менее нефротоксичен.

Настоящее клиническое исследование является первичным этапом в использовании амикацина (Меркацина) у детей с муковисцидозом, полученные результаты нуждаются в проведении повторных курсов лечения и включении большего числа пациентов.

Выводы. Лечение легочной инфекции у детей с муковисцидозом играет решающую роль в прогнозе бронхолегочной патологии. Препарат амикацин (Меркацин) в комбинации с цефалоспоридами 3-его поколения проявляет высокую противомикробную активность *in vivo* при ассоциированной инфекции *Ps. aeruginosae* и *S. aureus*. Использование комбинированной антибактериальной терапии является методом предотвращения развития резистентности к антибиотикам.

Литература:

1. Зубков М.Н., Самойленко В. А., Гугуцидзе Е. Н., Чучалин А. Г., Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых.
2. Jones AM, Beli SC. Cystic fibrosis infection with clonal strains of *Pseudomonas aeruginosa*: current knowledge and future management. *Eur. Respir. Monograph*, 2006, 35, 105-126.
3. Котлукова Т. В. Лечение синегнойной инфекции у взрослых и детей. *Инфекционные заболевания. Пульмонология, Оторино-ларингология, ОРВИ* N17(94)
4. Капранов Н. И., Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России (10-летие Российского центра муковисцидоза) *Пульмонология*, 2001,11(3):9-16.