

ALEXANDER PROJECT: КАК РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОМОГАЮТ ПРАКТИКУЮЩИМ ДОКТОРАМ?*

Осознавая значимость влияния инфекций дыхательных путей на здоровье людей во всем мире, в 1992 г. с целью изучения чувствительности внегоспитальных патогенных микроорганизмов, вовлеченных в развитие инфекций респираторного тракта, был инициирован Alexander Project.

Проект стал первым международным продолжительным многоцентровым мониторинговым исследованием по изучению чувствительности патогенных микроорганизмов нижних дыхательных путей кряду антибиотиков, которые чаще всего назначают для лечения инфекций, вызванных этими микроорганизмами. В 1992-2001 гг. в проекте приняли участие исследовательские центры из 26 стран мира.

Как известно, несмотря на широкое использование антибактериальных средств, бактериальные инфекции по-прежнему остаются главной причиной ранних смертей, унося ежегодно более 17 млн жизней. Все это происходит из-за способности бактерий стремительно развивать резистентность к существующим антибиотикам.

Сегодня наблюдается резистентность бактерий к каждому классу антибактериальных средств, однако степень выраженности резистентности зависит от различных механизмов ее развития. Так, в некоторых случаях резистентность может быть преодолена повышением концентрации антибиотика (резистентность *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам), в других случаях антибиотик абсолютно не эффективен независимо от его вида и концентрации (абсолютная резистентность). Резистентные штаммы распространяются достаточно быстро, поскольку они не ограничены географическими областями: повышенная мобильность населения способствует их глобальному распространению в кратчайшие сроки.

Чувствительность антибиотиков изучалась в ходе многочисленных исследований, однако увидеть полную картину было невозможно, так как результаты были несопоставимы: различные бактерии, лабораторные методы, критерии интерпретации, регионы и т.д. Alexander Project стал первым исследованием, объединившим сведения со всего мира и использующим воспроизводимые, стандартизированные методы анализа, обеспечивая высокое качество данных и клиническую достоверность, а также историческую перспективу.

В рамках Alexander Project резистентность бактерий изучалась во всем мире. В 1992-1995 гг. проект действовал в некоторых странах Европейского Союза и штатах США, а в 1996 г. к нему присоединились центры в Мексике, Бразилии, Саудовской Аравии, Южной Африке, Гонконге и в не охваченных прежде европейских странах. К 1998 г. в рамках проекта было изучено 300 тыс. микроорганизмов из 24 стран на 4 континентах. Таким образом, Alexander Project охватил практически весь мир.

Каждый центр направлял культуры бактерий в центральную лабораторию, где они идентифицировались, а затем тестировались на чувствительность сначала к 16 основным антибактериальным препаратам, а с 1998 г. – к 24 (табл.).

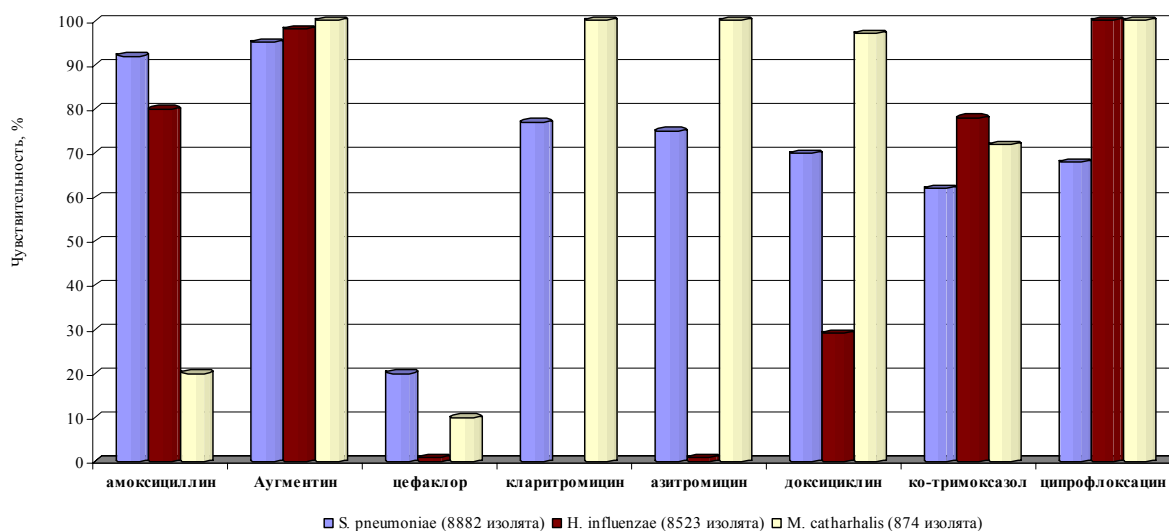
Центральная лаборатория обеспечивала надежные сравнительные данные, а длительный характер исследования позволял использовать для определения тенденций изменения чувствительности к антибиотикам с течением времени в различных странах.

Только с 1998 по 2000 гг. было изучено 8882 изолятов *Streptococcus pneumoniae*, 8523 – *Haemophilus influenzae* и 874 – *Moraxella catarrhalis*, взятых у пациентов, страдающих внегоспитальными инфекциями респираторного тракта, в исследовательских центрах 26 стран мира.

Антибиотики, к которым определялась чувствительность различных штаммов пневмококка, гемофильной палочки, моракселлы в Alexander Project

ПЕНИЦИЛЛИНЫ	ЦЕФАЛОСПОРИНЫ	МАКРОЛИДЫ	ФТОРХИНОЛОНЫ	ДРУГИЕ
Пенициллин	Цефаклор	Эритромицин	Офлоксацин	Доксициклин
Ампициллин	Цефиксим	Кларитромицин	Ципрофлоксацин	Ко-тримоксазол
Амоксициллин	Цефтриаксон	Азитромицин	Гемифлоксацин	Хлорамфеникол
АУГМЕНТИН	Цефуоксим аксетил	Клиндамицин	Левифлоксацин	
	Цефпрозил		Гатифлоксацин	
	Цефдинир		Моксифлоксацин	

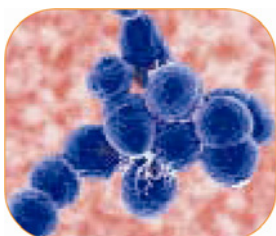
Чувствительность ведущих патогенов инфекций дыхательных путей к некоторым антибиотикам на основании расчетных ФК/ФД пограничных концентраций (этап Alexander Project 1998-2000 г.)



ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИМЕЮТ ОГРОМНОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ОСОБЕННО ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ

✓ *Streptococcus pneumoniae*

В исследовании был продемонстрирован повсеместный рост резистентности данного возбудителя к антибиотикам. В целом распространенность пенициллинрезистентных (МПК пенициллина ≥ 2 мг/л) штаммов пневмококка составила 18,2%, а эритромицинрезистентных (МПК эритромицина ≥ 1 мг/л) – 24,6%.



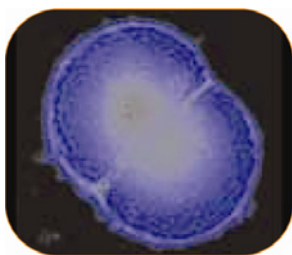
Частота резистентности к макролидам превышала таковую к пенициллинам в 19 из 26 стран. Анализ данных резистентности и назначений показал четкую взаимосвязь между применением макролидов длительного действия и резистентностью пневмококков, которая со временем увеличивается. Частота резистентности *Streptococcus pneumoniae* к хлорамфениколу составляет 11%, к тетрациклину – 14%, к ко-тримоксазолу – 28%.

Среди изученных антибактериальных средств (кроме фторхинолонов) только к

двум пероральным препаратам была продемонстрирована высокая чувствительность *Streptococcus pneumoniae* (более 90%) как по критериям ФК/ФД пограничных концентраций, так и по NCCLS-параметрам – амоксициллину (95,1%) и Аугментину (95,5-97,9%).

✓ *Haemophilus influenzae*

Продукция β-лактамаз приводит к увеличению количества культур *Haemophilus influenzae*, резистентных к антибиотикам. Среди штаммов гемофильной палочки продукция β-лактамаз наблюдалась в 16,9%, в то время как распространенность β-лактамаз негативных ампициллинрезистентных штаммов была низкой. Использование макролидов для эрадикации *Haemophilus influenzae* ограничивается пределами их активности.



✓ *Moraxella catarrhalis*

В начале 1970-х гг. частота резистентности этой бактерии была очень низкой: практически 100% штаммов *Moraxella catarrhalis* были чувствительны к ампициллину и другим β-лактамам антибиотикам. Однако в настоящее время 80-100% штаммов в большинстве регионов мира продуцируют β-



лактамазы. За время проведения исследования моракселла продемонстрировала продукцию β-лактамаз в 92,1%.

В ходе Alexander Project была доказана достаточно стабильная низкая резистентность *Streptococcus pneumoniae* к Аугментину, даже при его длительном использовании, чего не наблюдалось в случае со многими другими антибиотиками. 25 лет назад, когда на фармрынке впервые появился Аугментин, редкие изоляты продуцировали β-лактамазы, и инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, успешно лечились такими препаратами, как амоксициллин и ампициллин. Однако, как было показано в Alexander Project, распространенность β-лактамазопродуцирующих штаммов этих двух микроорганизмов за последние годы значительно возросла. В наши дни такой механизм резистентности несет серьезную угрозу клиническому применению многих β-лактамов. Аугментин защищен клавуланатом от разрушения β-лактамазами, поэтому в свое время он был назван препаратом, опередившим свое время. Сегодня Аугментин является препаратом первой линии для эмпирической терапии инфекций, вызванных респираторными патогенами. Проблема резистентности бактерий не нова, но, как показал Alexander Project, изменение характера резистентности во всем мире представляет реальную угрозу для успешного лечения инфекционных заболеваний. Последствия резистентности бактерий должны обязательно приниматься в расчет, особенно в связи с тем, что она ограничивает выбор адекватных антибиотиков для лечения всех инфекций.

Michael R. Jacots et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 229-246.

Информация предоставлена компанией «ГлаксоСмитКляйн»



AGMT/10/UA/01.04.2008/1366

* Статья ранее опубликована в «Здоровье Украины», №3, февраль 2007 г.