

С.С. Симонов

Симонов Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Разумное применение антибиотиков: от громких заголовков к клинической практике

Рост устойчивости к антибиотикам основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, быстрое распространение в мире устойчивых штаммов бактерий, уменьшение количества разработок новых антибиотиков — темы, регулярно появляющиеся в заголовках современных научных публикаций. Резистентные бактерии представляют угрозу во всех областях медицины и не исключено, что вскоре человечеству предстоит постантибиотическая эра.

Предлагаем выйти за рамки громких заголовков и перейти к клиническим решениям данной проблемы, проанализировав текущую ситуацию с антибиотикорезистентностью и тенденции ее распространения в мире, а также рассмотреть проблемные вопросы терапии при отдельных заболеваниях, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериальными возбудителями.

С целью решения проблемы антибиотикорезистентности в различных странах разработаны руководства по рациональной антибиотикотерапии большинства инфекций, учитывающие региональные особенности распространения и устойчивости возбудителей.

Установлено, что распространенность антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*), включая штаммы с перекрестной резистентностью, варьирует в мире, и применение в качестве терапии первой линии β-лактамов антибиотиков, макролидов и фторхинолонов в отдельных регионах утрачивает эффективность в лечении пациентов с инфекциями дыхательных путей (Alpuche C. et al., 2007).

Одним из наиболее важных принципов рациональной антибиотикотерапии является мониторинг резистентности на локальном (региональном) уровне. Учитывая важность последнего для рационального применения антибактериальных средств, во всем мире уже не первый год проводят крупномасштабные эпидемиологические исследования, такие как ALEXANDER project, PROTECT, LIBRA, SENTRY, ANSORP, SIREVA, MYSTIC. Их целью является:

- определить подходы к формированию принципов эмпирического применения антибиотиков и таким образом улучшить качество антимикробной терапии в амбулаторной практике и в стационаре;

- проводить образовательные программы для всех лиц, применяющих антибиотики;
- проводить мониторинг антибиотикорезистентности и способствовать оптимальному применению доступных антибиотиков;
- осуществлять инфекционный контроль в стационаре с целью предотвращения распространения устойчивых штаммов бактерий;
- стимулировать фармакологическую индустрию к разработке новых молекул, направленных на преодоление проблемы антибиотикорезистентности;
- осуществлять мониторинг локальных и международных данных относительно антибиотикорезистентности, представлять информацию, которая позволит регуляторным органам создать и имплементировать стратегию сдерживания распространения антибиотикорезистентности на ранних стадиях;
- отслеживать распространение мультирезистентности возбудителей на глобальном уровне (Masterton R.G., 2000).

SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance) — мультицентровое исследование антибиотикорезистентности респираторных патогенов, инициированное компанией «ГлаксоСмитКляйн» в 2002 г. и в настоящее время осуществляемое в 21 стране мира, в том числе в Украине (рис. 1). В нем используются стандартизованные, признанные на международном уровне, мето-

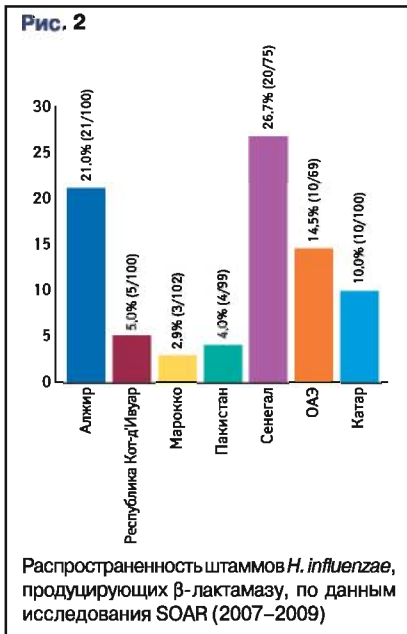
ды определения чувствительности бактерий к антибиотикам, обеспечивающие точность количественных данных (с определением минимальной подавляющей концентрации) и позволяющие выявить даже небольшие изменения резистентности, а также мониторировать ее динамику. Исследование продолжается по настоящее время, однако его результаты постоянно обрабатываются, и некоторые региональные данные уже могут быть использованы в клинической практике. Так, согласно результатам анализа исследования SOAR в 9 странах Африки и Ближнего Востока, сделаны следующие выводы:

- 61,5% штаммов *Str. pneumoniae* являются пенициллинчувствительными, 32,9% обладают промежуточной устойчивостью к пенициллину и 5,6% — пенициллинустойчивы;
- распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *Str. pneumoniae* высока в Египте (13,4%) и ОАЭ (10%);
- уровень устойчивости *Str. pneumoniae* к макролидам составляет ≈25%;
- уровень устойчивости *Str. pneumoniae* высок к тетрациклину (34,6%) и котримоксазолу (47,5%).

Наиболее активными антибиотиками, по критериям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute — CLSI), являются цефотаксим (100%), цефтриаксон (99,5%), амоксициллин/клавулановая кислота (99%), офлоксацин (97,6%).

Продукция β-лактамаз одним из основных возбудителей респираторных инфекций — *Haemophilus influenzae*





(*H. influenzae*) — в соседних странах значительно различается (рис. 2), поэтому переносить данные исследований, проведенных даже в географически близко расположенных странах, на другие страны не всегда целесообразно.

По данным современных исследований, в мире широко распространены ампициллин/амоксициллинустойчивые штаммы *H. influenzae* — продуценты β-лактамаз. В детской популяции 37–50% штаммов *H. influenzae*, выделенных у детей с инфекциями верхних дыхательных путей, продуцируют β-лактамазы. Эти данные экстраполированы на острый средний отит и острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Анализ данных выявил, что неудачи терапии амксициллином могут быть связаны с выработкой β-лактамаз, что наглядно продемонстрировано у детей с ОБРС. Практическое применение данных исследований не заставило себя долго ждать. Вследствие повышающейся распространенности штаммов *H. influenzae* — продуцентов β-лактамаз, в 2012 г. Американское общество по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America — IDSA) внесло изменения в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии ОБРС у детей, заменив амоксициллин на амоксициллин/клавулановую кислоту (Tristram S. et al., 2007; Chow A.W. et al., 2012).

Высокая доля ОБРС у взрослых в настоящее время также обусловлена *H. influenzae*. Как и в детской популяции, внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин также оказывает значительное влияние на частоту выделения таких возбудителей, как *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*, у взрослых при верхнечелюстном синусите. По данным сравнения довакцинального (1997–2000) и поствакцинального (2001–2005) периодов можно констатировать, что частота выделения *Str. pneumoniae* значительно снизилась — с 46 до 35% соответственно ($p < 0,05$). В то же время частота выделения *H. influenzae* за-

метно повысилась — с 36 до 43% соответственно ($p < 0,05$) (Brook I. et al., 2006).

В последние десятилетия растущая резистентность *Str. pneumoniae* к макролидам вызывает беспокойство и обуславливает проведение исследований детерминант данного вида устойчивости. Так, 118 устойчивых к макролидам штаммов *Str. pneumoniae* из различных регионов ЮАР проанализированы на наличие генов резистентности в 2001 г. Выявлено, что 67 (56,8%) штаммов содержали ген *erm(B)* и 15 (12,7%) — ген *mef(A)*; 36 (30,5%) — имели как ген *erm(B)*, так и *mef(A)* и были высокорезистентны к эритромицину и клндамицину. Типирование ДНК с помощью пульс-гель-электрофореза показало, что 83% штаммов принадлежат единственному серотипу *Str. pneumoniae* со множественной устойчивостью 19f (McGee L. et al., 2001). Полученные данные ставят под сомнение рациональность применения макролидов в терапии при инфекциях, вызванных резистентным *Str. pneumoniae*.

Отметим, что результаты исследований резистентности, проводимых в различных регионах, могут существенно отличаться, поэтому клиницистам следует интерпретировать их с осторожностью. Тем не менее, основные принципы антибиотикотерапии, сформулированные на основании последних исследований, могут быть успешно использованы в клинической практике.

Далее остановимся на вопросах, касающихся практических проблем применения антибиотиков в терапии инфекций верхних дыхательных путей.

Можно ли сократить период применения антибиотиков при респираторных инфекциях?

Существует две респираторных патологии, при которых назначение антибиотиков не всегда обязательно (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и острый бронхит). Во всем мире давно существует тенденция к отказу от применения антибиотиков при ОРВИ, поскольку их использование признано нецелесообразным в связи с редким развитием осложнений. Таким образом, частота назначения антибиотиков при ОРВИ во всем мире неуклонно снижается. Что касается острого бронхита, повсеместное назначение антибиотиков продолжается, несмотря на данные о том, что 80–90% случаев этого заболевания имеет вирусную этиологию. При остром бронхите клиницистам нередко приходится сталкиваться с тяжелой симптоматикой заболевания, однако следует помнить о подавляющей его вирусной этиологии и стараться избегать нерационального применения антибактериальных препаратов при этом диагнозе.

Существуют ли принципиальные отличия между украинскими протоколами антибиотикотерапии и рекомендациями по применению антибиотиков в странах Европейского Союза и США?

В отечественных протоколах антибиотикотерапии нет непримиримых противо-

речий ни с американскими, ни с европейскими рекомендациями. Отсутствуют также значительные отличия с протоколами антибиотикотерапии респираторных инфекций, принятых в Российской Федерации. Все существующие в мире рекомендации по применению антибиотиков составляются по одинаковым принципам. Наблюдаются лишь небольшие отличия в разных государствах, в том числе с учетом локальной резистентности основных возбудителей респираторных инфекций.

Влияет ли недавнее применение антибиотика на выбор препарата при терапии инфекций верхних дыхательных путей?

В существующих рекомендациях фактор недавнего применения антибиотика играет важную роль. Если в течение 1 мес до текущего заболевания пациент принимал определенный антибиотик и у него вновь возникла респираторная инфекция, повторное применение того же препарата нецелесообразно и может привести к снижению эффективности терапии, независимо от выраженности клинической картины. Повторное назначение того же антибиотика оправдано лишь спустя 3 мес после его предыдущего применения.

После каких антибиотиков для внутримышечного применения наиболее рационально переходить на пероральную форму препарата Аугментин™ (амоксициллина/клавулановой кислоты)?

В первую очередь отметим, что в большинстве случаев предпочтительнее внутривенное введение препарата, нежели внутримышечное. В отличие от внутримышечного и перорального, внутривенное применение препарата обеспечивает стабильную концентрацию действующего вещества, необходимую при тяжелых клинических проявлениях заболевания. Кроме того, согласно существующим рекомендациям по ступенчатой антибиотикотерапии, при переходе с парентерального на пероральное введение следует применять одну и ту же молекулу действующего вещества. Переход на другой антибиотик связан с определенным риском: может сложиться ситуация, при которой конкретный возбудитель не будет попадать в терапевтическое окно препарата. Следовательно, переход необходимо осуществлять с парентеральной на пероральную форму одного и того же препарата (например препарат Аугментин™).

Существует ли необходимость применения антимикотических препаратов при применении амоксициллина в высоких дозах?

Для назначения антимикотических препаратов существуют четкие показания, предусматривающие лечение пациента в условиях стационара и применение длительных курсов антибиотикотерапии в высоких дозах, которые включают несколько видов антибиотиков. Антимикотические препараты также показаны к применению у пациентов после хирургических операций при наличии дренажей или катетеров. При амбулаторной терапии 1–2 курсами анти-

биотика применение антимикотических препаратов не оправдано.

В каких случаях следует назначать пробиотик при терапии амоксициллин/клавулановой кислотой?

Безусловно, после применения любого антимикробного средства у пациента возможно нарушение микробиоценоза кишечника. Отметим, что благодаря высокой биодоступности амоксициллин/клавулановая кислота оказывает меньшее негативное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта, нежели другие антибиотики с относительно низкой биодоступностью. В большинстве случаев после курса применения антибиотика в течение 7–12 дней, в том числе при амбулаторном лечении пациента с пневмонией, назначе-

ние пробиотика не требуется, а микрофлора желудочно-кишечного тракта пациента восстанавливается самостоятельно.

Список использованной литературы

Alpuche C., Garau J., Lim V. (2007) Global and local variations in antimicrobial susceptibilities and resistance development in the major respiratory pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 30 Suppl. 2: S135–S138.

Brook I., Foote P.A., Hausfeld J.N. (2006) Frequency of recovery of pathogens causing acute maxillary sinusitis in adults before and after introduction of vaccination of children with the 7-valent pneumococcal vaccine. *J. Med. Microbiol.*, 55(Pt. 7): 943–946.

Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Infectious Diseases Society of America et al. (2012)

IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin. Infect. Dis.*, 54(8): e72–e112.

Masterton R.G. (2000) Surveillance studies: how can they help the management of infection? *J. Antimicrob. Chemother.*, 46 Suppl. T2: 53–58.

McGee L., Klugman K.P., Wasas A. et al. (2001) Serotype 19f multiresistant pneumococcal clone harboring two erythromycin resistance determinants (*erm(B)* and *mef(A)*) in South Africa. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45(5): 1595–1598.

Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. (2007) Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 20(2): 368–389.

Публикуется при научной поддержке
ООО «ГляксСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

UA/AES/0035/14.08.18

Получено 18.08.2014

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Каковы подходы к применению в качестве терапии первой линии β-лактамов, макролидов и фторхинолонов?

- в отдельных регионах утрачивается их эффективность в лечении при инфекциях дыхательных путей
- терапия одинаково эффективна вне зависимости от региона
- необходим мониторинг резистентности на локальном (региональном) уровне
- нет необходимости в мониторинге резистентности на локальном (региональном) уровне

2. Целью эпидемиологических исследований резистентности на региональном уровне является:

- определение подходов к формированию принципов эмпирического применения антибиотиков и, таким образом, улучшение качества антимикробной терапии в амбулаторной практике и в стационаре
- проведение образовательных программ для всех лиц, применяющих антибиотики
- проведение мониторинга антибиотикорезистентности и способствование оптимальному применению доступных антибиотиков
- инфекционный контроль в стационаре с целью предотвращения распространения устойчивых штаммов бактерий
- стимулирование фармакологической индустрии к разработке новых молекул, направленных на преодоление проблемы антибиотикорезистентности
- мониторинг локальных и международных данных относительно антибиотикорезистентности, предоставление информации, которая позволит регуляторным органам создать и имплементировать стратегию сдерживания распространения антибиотикорезистентности на ранних стадиях

- отслеживание распространения мультирезистентности возбудителей на глобальном уровне
- все вышеперечисленные

3. Какие крупномасштабные эпидемиологические исследования с целью мониторинга антибиотикорезистентности проводят в мире?

- ALEXANDER project
- CREDO
- PROTECT
- ALLHAT
- ALLHAT-LLT
- CURE
- LIBRA
- SENTRY
- SHEP
- ANSORP
- EUCLID
- SIREVA
- TORCH
- MYSTIC

4. Наиболее активными антибиотиками, по данным CLSI, являются:

- цефотаксим
- цефтриаксон
- амоксициллин/клавулановая кислота
- офлоксацин
- все вышеперечисленные

5. Какая доля штаммов *H. influenzae*, выделенных у детей с инфекциями верхних дыхательных путей, продуцирует β-лактамазы?

- 17–30%
- 27–40%
- 37–50%
- 47–60%

6. Вследствие повышающейся распространенности штаммов *H. influenzae* IDSA внесло изменения в Рекомендации

по эмпирической антибактериальной терапии ОБРС у детей, заменив:

- амоксициллин на цефалоспорины III–IV поколения
- амоксициллин на фторхинолоны
- амоксициллин на амоксициллин/клавулановую кислоту
- макролиды на амоксициллин/клавулановую кислоту
- амоксициллин на ампициллин/сульбактам

7. Как изменилась частота выделения основных возбудителей верхнечелюстного синусита у взрослых в результате внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин в до- и поствакцинальный период?

- частота выделения *Str. pneumoniae* снизилась с 46 до 35% соответственно
- частота выделения *Str. pneumoniae* повысилась с 36 до 43% соответственно
- частота выделения *H. influenzae* повысилась с 36 до 43% соответственно
- частота выделения *H. influenzae* снизилась с 46 до 35% соответственно

8. Как изменилась в последние десятилетия резистентность *Str. pneumoniae* к макролидам?

- повысилась
- снизилась
- не изменилась

9. При всех ли респираторных инфекциях целесообразно применение антибиотиков?

- при ОРВИ и остром бронхите назначение антибиотиков не всегда обязательно
- применение антибиотиков при ОРВИ признано нецелесообразным в связи с редким развитием осложнений

- при тяжелой симптоматике острого бронхита следует помнить о его вирусной этиологии в большинстве случаев и стараться избегать нерационального применения антибактериальных препаратов

10. Существуют ли принципиальные отличия между отечественными и зарубежными протоколами антибиотикотерапии и рекомендациями по применению антибиотиков?

- существуют значимые расхождения относительно препаратов, применяемых в качестве терапии первой линии при респираторных инфекциях
- отсутствуют значительные отличия с протоколами, принятыми в Российской Федерации, однако существуют значимые расхождения с рекомендациями, принятыми в странах Европейского Союза и США
- непримиримых противоречий нет

11. Влияет ли недавнее применение антибиотика на выбор препарата для терапии при инфекциях верхних дыхательных путей?

- влияет
- не влияет

- при возникновении респираторной инфекции спустя 1 мес после принятия антибиотика его повторное применение нецелесообразно
- при возникновении респираторной инфекции спустя 1 мес после его предыдущего применения не приводит к снижению эффективности терапии
- повторное назначение того же антибиотика оправдано лишь спустя 1 мес после его предыдущего применения
- повторное назначение того же антибиотика оправдано лишь спустя 3 мес после его предыдущего применения

12. Как, согласно существующим рекомендациям по ступенчатой антибиотикотерапии, осуществляют переход с парентерального на пероральное введение антибиотика?

- следует применять одну и ту же молекулу действующего вещества
- возможно применение разных молекул действующего вещества
- переход на другой антибиотик связан с риском непопадания конкретного возбудителя в терапевтическое окно препарата

- переход необходимо осуществлять с парентеральной на пероральную форму одного и того же препарата

13. Существует ли необходимость назначения антимикотических препаратов при применении амоксициллина в высоких дозах?

- при амбулаторной терапии 1–2 курсами антибиотика применение антимикотических препаратов не оправдано
- антимикотические препараты показаны к применению у пациентов после хирургических операций при наличии дренажей или катетеров

14. В каких случаях следует назначать пробиотик при терапии амоксициллином/клавулановой кислотой?

- в большинстве случаев после курса применения антибиотика в течение 7–12 дней, в том числе при амбулаторном лечении пневмонии, назначение пробиотика не требуется
- во всех случаях применения антибиотика, вне зависимости от продолжительности, необходимо одновременное назначение пробиотика
- назначение пробиотика необходимо при длительности антибиотикотерапии более 7 дней

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____