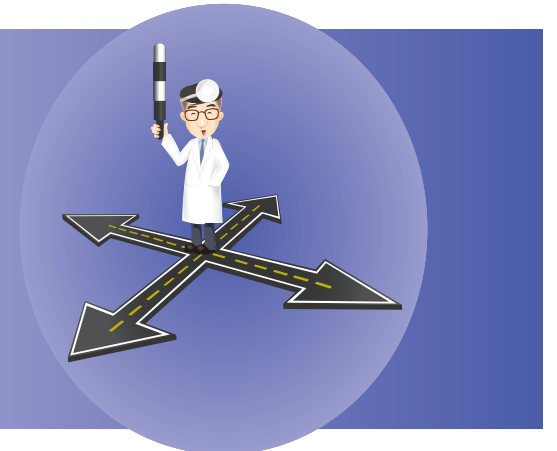


Резистентность микроорганизмов к антибиотикам: проблема теоретическая или реальная?



Вряд ли Александр Флеминг, известный ученый-новатор, впоследствии ставший обладателем Нобелевской премии в области медицины, создавая картины с причудливыми узорами в особой творческой манере (написаны они были не традиционным используемым маслом или акварелью, а штаммами микроорганизмов, высеванными на агар-агаре и разлитыми по полотно, разделенному полосками раствора пенициллина), мог представить, что спустя несколько десятилетий действенность его сенсационного открытия – пенициллина – окажется под угрозой.

«Антибактериальные препараты теряют эффективность в связи с резистентностью бактерий. Медицина входит в «постантибактериальную» эпоху. Каждый из созданных антибиотиков может в любой момент стать бесполезным. Возможно наступление такого дня, когда обычная ангина или ссадина будут приводить к летальному исходу. Только за последние 2 года смертность от инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, возросла на 50%», – такое заявление сделала в интервью британской газете The Telegraph руководитель Всемирной организации здравоохранения Маргарет Чен в марте текущего года.

Необходимость проведения скринингового исследования в нашей стране назрела давно: на представляемых в рамках авторитетных европейских форумов картах, отражающих уровень антибиотикорезистентности (АБР), были обозначены регионы с высокой (так называемые hot-spot – Греция, Италия, Испания и др.) и низкой (cold-spot – Швеция, Норвегия, Голландия и др.) резистентностью, тогда как Украина долгое время оставалась «белым пятном».

В настоящее время впервые в нашей стране реализуется проект, посвященный изучению чувствительности основных респираторных возбудителей к антибиотикам, – SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance), в котором на сегодняшний день принимают участие более 30 государств.

В Украине в проекте SOAR принимают участие клинические центры в гг. Виннице, Львове, Симферополе, Ивано-Франковске, Запорожье, Днепрпетровске, Киеве; предварительные результаты ожидаются в первом квартале 2013 г.

Согласно опубликованным данным исследований резистентности в России обращает на себя внимание высокий по сравнению с европейскими государствами уровень АБР к сульфаниламидам (к представителям этого класса не чувствительны приблизительно треть штаммов), требует дальнейшего изучения вопрос чувствительности пневмококков к тетрациклину. Насколько актуальна проблема АБР для нашей страны с учетом накопленных данных?

Какие клинические последствия имеют высокие уровни устойчивости основных возбудителей (в частности, инфекций дыхательных путей)? АБР сегодня – это проблема, искусственно гипертрофированная до размеров катастрофы, или задача, решение которой требует безотлагательных действий? Мнением по этому поводу поделился главный детский инфекционист г. Киева, доцент кафедры детских инфекционных заболеваний и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Федор Иванович Лапий.

Мнение 1. «Проблема развития устойчивости микроорганизмов к воздействию антибиотиков для Украины не актуальна»

Вы никогда не решите проблему, пока не признаете, что она у вас есть.
Харви Маккей

Ф.И. Лапий: «Проблема АБР актуальна не только для Украины, но и для большинства стран. Мировой опыт позволяет сделать неутешительный вывод: при использовании любого антибактериального препарата (АБП) рано или поздно развивается резистентность к нему. Первоочередная задача практикующего врача – таким образом подходить к назначению антибиотиков, чтобы предупредить возникновение устойчивости к ним патогенных микроорганизмов. Особое значение данная цель приобретает с учетом того, что в ближайшие 15-20 лет пополнения фармакотерапевтического арсенала АБП, предназначенными для лечения инфекций дыхательных путей (в частности, внебольничной пневмонии, отита, синусита и др.) в амбулаторных условиях, не ожидается; следовательно, клиницисты должны рационально и разумно использовать доступный сегодня антибактериальный ресурс. Одним из наиболее действенных в отношении ограничения АБР мероприятий является мониторинг чувствительности основных патогенов к влиянию антибиотиков.

Я не уверен, что в Украине найдется специалист, который будет отрицать наличие угрозы АБР. Проблема АБР в масштабе нашей страны имеет некоторые особенности: во-первых, отечественными экспертами накоплено очень небольшое количество данных относительно чувствительности микроорганизмов к наиболее часто назначаемым АБП (доступны данные, полученные в отдельных медицинских учреждениях, городах, регионах, но они не систематизированы на государственном уровне; в силу перечисленных обстоятельств оправданным представляется экстраполяция на украинские реалии международного опыта); во-вторых, несовершенство системы лабораторной диагностики ассоциируется с трудностями на этапе верификации диагноза, определения причинных патогенов, минимальной подавляющей концентрации и др.

Тактика современного врача должна основываться не только на субъективных клинических наблюдениях (как говорил Гиппократ, «опыт обманчив»), но и на данных национальных руководств различных стран, которые, даже несмотря на географическую отдаленность и существенные различия, как, например, США и Японии, имеют ряд сходных положений.

Рациональная антибиотикотерапия (АБТ) – наименее затратный и наиболее действенный ограничительный инструмент в отношении распространения резистентности. Назначать АБТ необходимо только в случае выявленной или предполагаемой бактериальной инфекции; с целью лечения инфекций дыхательных путей, при которых наиболее частыми патогенами являются пневмококк, гемофильная палочка, в первую очередь рекомендуется применять β-лактамы (пенициллины, амоксициллин, защищенный амоксициллин, цефалоспорины (в частности, II поколения)).

Мнение 2. «Практикующий врач не сталкивается с резистентностью в своей ежедневной работе»

Того, кто не задумывается о далеких трудностях, поджидают близкие неприятности.
Конфуций

Ф.И. Лапий: «Использование АБП, чувствительность к которым у основных возбудителей дыхательной патологии низкая, имеет негативные клинические последствия: чаще развиваются осложнения терапии, возникает потребность в госпитализации и необходимость назначения терапии сопровождения, удлиняется срок лечения, возрастают финансовые затраты».

Врач часто назначает АБТ эмпирически. Вместе с тем следует четко разграничивать понятия слепого подхода и эмпирического выбора терапии, не сравнивать и не отождествлять их. Последний предполагает учет данных, представленных в международных согласительных документах, обобщение опыта зарубежных стран, публикаций в литературе, степень достоверности которых достаточно высока. Знания и вдумчивый подход позволяют клиницисту, не имея «лаборатории в кармане» и времени для проведения всесторонней диагностики, правильно и своевременно установить диагноз и достичь клинической и микробиологической эффективности терапии.

В случаях, когда действия специалиста идут в разрез с доступными данными по чувствительности микроорганизмов и общепринятыми алгоритмами лечения, риск возникновения осложнений терапии возрастает. Примером этого могут служить случаи развития ревматической лихорадки у педиатрических пациентов со стрептококковыми тонзиллитами после терапии макролидами. Такие осложнения характеризуются поражением сердца, суставов, могут приводить к инвалидизации. При тонзиллите также вероятны гнойные осложнения – паратонзиллярные абсцессы, ретроперитонеальные абсцессы, отит, синусит и др. Развитие осложнений – это еще один пример того, как в ежедневной практике врач может ощутить наличие антибиотикорезистентности. Кроме того, в ситуациях, когда эрадикация возбудителя не достигнута из-за снижения его чувствительности в антибиотике, больной становится источником инфекции для окружающих».

Мнение 3. «Чем дольше антибиотик присутствует на рынке, тем быстрее к нему вырабатывается устойчивость»

Не все кажется таким, каким оно есть на самом деле.
Льюис Кэрролл

Ф.И. Лапий: «Это утверждение не является правильным на 100%, поскольку уровень устойчивости к АБП зависит не только и не столько от «возраста» препарата и срока пребывания на фармацевтическом рынке, но и от ряда других важных факторов: имеют значение свойства молекулы, адекватность использования лекарственного средства (показания, дозы, длительность курсов лечения и др.). Ошибочно утверждать, что АБП, созданные 20, 30 или 40 лет назад, утратили актуальность; на их активности непосредственным образом отражаются рациональность применения и способность потенцировать резистентность. Также опровергает это суждение пример более чем 30-летнего успешного использования оригинального амоксициллина/клавуланата (Аугментин) препарат и сегодня сохраняет высокую активность в отношении основных респираторных патогенов, подтвержденную многочисленными исследованиями».

К сожалению, следует признать, что в повышении уровней АБР есть вина и медицинских специалистов. Анализ назначений АБП свидетельствует о том, что во многих случаях они являются не только нерациональными (не согласуются с международными консенсусами и руководствами), но и неоправданными (например, при вирусных инфекциях). Часто сталкиваясь со случаями, когда приходится отменять назначенную коллегой АБТ, поскольку отсутствуют клинические признаки бактериальной инфекции и свойственные ей изменения в анализах крови, мочи.

Показательны примеры левомицетина и триметоприма/сульфаметоксазола, широкое и необоснованное применение которых привело к критично высоким уровням АБР. В настоящее время эти антибиотики не рекомендуются для лечения инфекций дыхательных путей.

Отмечу, что в группе риска относительно развития резистентности находятся АБП бактериостатического действия, например макролиды: применение указанных средств ассоциируется с вероятностью сохранения популяций микроорганизмов, которые впоследствии становятся устойчивыми к их воздействию. Мировой опыт свидетельствует о высокой популярности рассматриваемых препаратов и достаточно быстрое (в сравнении с антибиотиками бактерицидного действия) формирование устойчивости к этому классу лекарственных средств, что созвучно с украинскими данными. Ярким примером сложившейся ситуации может служить назначение АБП детям с болью в горле, которая чаще всего сопровождается повышением температуры (фарингит, назофарингит, тонзиллофарингит). В большинстве случаев патология имеет вирусную этиологию; в случае бактериального происхождения заболевания возбудителем чаще всего является *S. pyogenes*, активность макролидов в отношении которого уступает таковой некоторых других АБП, например β-лактамов, которые рекомендованы в качестве стартовой терапии (фарингит, назофарингит, тонзиллофарингит). В большинстве случаев патология имеет вирусную этиологию; в случае бактериального происхождения заболевания возбудителем чаще всего является *S. pyogenes*, активность макролидов в отношении которого уступает таковой некоторых других АБП, например β-лактамов, которые рекомендованы в качестве стартовой терапии (фарингит, назофарингит, тонзиллофарингит). В большинстве случаев патология имеет вирусную этиологию; в случае бактериального происхождения заболевания возбудителем чаще всего является *S. pyogenes*, активность макролидов в отношении которого уступает таковой некоторых других АБП, например β-лактамов, которые рекомендованы в качестве стартовой терапии (фарингит, назофарингит, тонзиллофарингит).

Следует помнить, что скорость формирования устойчивости микроорганизмов к различным АБП отличается. Как я уже говорил, она достаточно высока в случае применения макролидов, а азитромицин – один из представителей этой линейки АБП – даже называют «драйвером» резистентности. Руководства многих зарубежных стран ограничивают применение АБП этого класса, сводя их к ситуациям, когда имеет место наличие непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда; в то время как в качестве средств 1-й линии терапии позиционируются β-лактамы.

Вместе с тем положительным фактом является возможность восстановления чувствительности микроорганизмов к некоторым антибиотикам после ограничения использования последних в течение определенного времени».

Мнение 4. «У маленьких детей чувствительность микроорганизмов к АБП очень высокая»

Ф.И. Лапий: «Подобное утверждение представляется мне достаточно спорным: основываясь на данных международных руководств, консенсусов, практическом опыте, наоборот, можно констатировать, повышенный риск развития АБР у детей до 2 лет по сравнению с таковым у взрослой популяции, чему имеется несколько объяснений».

Пациентам детского возраста чаще, чем взрослым, необоснованно назначаются антибиотики (когда у ребенка отмечаются кашель, насморк, высокая температура, педиатры используют эти средства с целью «перестраховки»); кроме того, у маленьких детей, посещающих детский сад, резко возрастает риск колонизации различными микроорганизмами в силу возрастных особенностей иммунной системы. В литературе встречаются данные о том, что начало посещения организованных детских коллективов обуславливает увеличение риска колонизации пневмококком, в т. ч. его резистентными штаммами, на 80%.

Для преодоления резистентности вероятных возбудителей в настоящее время рекомендуется использование высоких доз амоксициллина (90 мг/кг/сут) на фоне сохранения прежних дозировок клавуланата. В Украине зарегистрирована единственная на сегодняшний день высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (Аугментин™ ES) с соотношением компонентов 14:1. Создание и использование новых форм хорошо зарекомендовавших себя АБП перспективны с точки зрения предотвращения распространения резистентных штаммов, а также с учетом низкой вероятности пополнения врачебного арсенала инновационными антибиотиками в ближайшие годы.

Требуется опровержения и устоявшийся стереотип о большей эффективности лечения в случае применения инъекционных форм АБП. Необходимо информировать родителей о том, что некоторые препараты (тот же Аугментин™) характеризуются высокой биодоступностью при пероральном приеме».

Мы приглашаем всех специалистов, неравнодушных к проблеме применения антибиотиков как с научной позиции, так и в аспекте рутинной практики, присоединиться к обсуждению спорных моментов на страницах «Медицинской газеты «Здоров'я України».

Присылайте вопросы, предложения, комментарии по адресу: 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1.

Подготовила **Ольга Радучич**
Печатается при содействии «ГлаксосмитКляйн»
AGMT/10/UA/18.12.2012/6853