

Рациональное использование антибиотиков сегодня — возможность их сохранения для будущего

По итогам I Международной школы преодоления антибиотикорезистентности

Открытие антибиотиков стало одним из наиболее значимых событий прошлого века. Внедрение антибактериальных препаратов в медицинскую практику позволило излечивать заболевания, ранее считавшиеся смертельными (туберкулез, менингит, скарлатину, пневмонию). Сегодня одной из главных проблем здравоохранения является растущая резистентность микроорганизмов к воздействию указанных лекарственных средств, в связи с чем эксперты говорят об угрозе вступления в постантибиотическую эру.

В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам. В рамках реализации этой стратегии при содействии Украинской ассоциации за рациональное использование антибиотиков и поддержке ведущего отечественного производителя антибактериальных препаратов, компании «Артериум» в апреле в г. Эйлате (Израиль) состоялась I Международная школа преодоления антибиотикорезистентности.

В работе форума приняли участие более 50 практических врачей — хирургов, анестезиологов, пульмонологов, терапевтов, работающих в стационарных отделениях, т. е. специалистов, имеющих дело с лечением тяжелых инфекционных заболеваний. Насыщенная научная программа (лекции и мастер-классы ведущих украинских специалистов по лечению тяжелых инфекций, а также оживленная дискуссия о проблемах антибиотикорезистентности с учетом отечественных реалий) сочеталась с интересным культурным времяпрепровождением: участники мероприятия получили возможность ознакомиться с историческими памятниками Израиля, а также с христианскими святынями — посетить Храм гроба Господня, искупаться в р. Иордан, погулять под сенью тысячелетних олив в Гефсиманском саду.

Научную часть Школы открыл президент Украинской ассоциации за рациональное использование антибиотиков, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадиевич Березняков, который рассказал о механизмах формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов и очертил пути ее преодоления. Так, различают природную и приобретенную резистентность; кроме того, могут иметь место ускользание от терапевтического действия антибиотика, резистентность, отмечающаяся у L-форм бактерий, или толерантность к действию антибиотика. Антибиотикорезистентность формируется посредством различных механизмов, например вследствие приобретения новой генетической информации (при этом наиболее вероятным источником генов резистентности являются микроорганизмы — продуценты

антибиотиков) или изменения собственной генетической информации в результате мутаций, которые, как правило, носят спонтанный характер (их частота не зависит от воздействия антибактериальных препаратов). Приобретенная устойчивость к антибиотикам формируется посредством следующих механизмов:

- деструкции или инактивации препарата (при контакте с продуцентами плазмидных β-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL) и гиперпродуцентами хромосомных β-лактамаз класса C);
- изменения мишени действия антибиотика;
- активного удаления антибиотика из клетки посредством мембранных насосов (эффлюкс);
- уменьшения проницаемости клеточной стенки или блокады механизмов транспортировки лекарственного средства внутрь бактериальной клетки;
- приобретения нового метаболического пути взамен того, который подавляется антибиотиком.

Важно понимать, что резистентность не является свидетельством клинической неэффективности антибиотика. Последняя зависит от активности конкретного препарата в отношении определенного возбудителя, фармакокинетических параметров (например, способности препарата проникать в очаг инфекции известной локализации и накапливаться там), состояния собственных защитных сил макроорганизма и других факторов (K.J. Towne, 2001).

Главной стратегией преодоления проблемы резистентности к антибиотикам считается рациональное использование этих препаратов, а принцип «Лечи сразу правильно» является основополагающим в рациональной антибиотикотерапии больных с тяжелыми инфекциями. Выбор препарата должен базироваться на знании локального профиля резистентности ключевых возбудителей: например, при инфекциях, вызванных продуцентами β-лактамаз, целесообразно использовать ингибиторозащищенные β-лактамы. Оправданным является раннее (до получения результатов микробиологического исследования) назначение антибиотика широкого спектра действия в оптимальной дозе курсом достаточной продолжительности. В зависимости от результатов микробиологического исследования возможны ранняя коррекция или прекращение антибиотикотерапии (R.G. Masterton, 2009).

Заведующий отделом лапароскопической хирургии и холелитиаза Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Ефимович Ничитайло остановился на возможностях профилактики инфицирования и лечения инфекционных осложнений у пациентов с острым деструктивным панкреатитом. При остром панкреатите риск инфицирования поджелудочной железы (гематогенным и лимфогенным путями, с рефлюксом содержимого двенадцатиперстной кишки и билиарного тракта, через перфорацию толстой кишки, а также по дренажам, введенным в зону поджелудочной железы при оперативных вмешательствах по поводу острого панкреатита) достаточно высок, поэтому оправданной является ранняя антибиотикотерапия всем пациентам после оперативных вмешательств по поводу некротического

панкреатита, с прогрессирующей органной недостаточностью, развитием синдрома системного воспалительного ответа, клинически прогрессирующим ухудшением (с или без признаков бактериальной

инфекции), наличием экстрапанкреатической инфекции (острого деструктивного холецистита, холедохолитиаза). Антибиотикотерапия проводится в несколько этапов. На первом этапе осуществляется

Всего по Украине N=789

Исследуемый антибиотик	Чувствительные штаммы	% чувствительных штаммов
Меропенем	677	86
Цефоперазон/сульбактам	644	82
Цефепим	495	63
Амикацин	479	61
Цефоперазон	478	61
Цефтазидим	462	59
Левифлоксацин	449	57
Ципрофлоксацин	412	52
Амоксициллин/клавуланат	379	48
Цефтриаксон	360	46

Рис. 1. Количество штаммов, чувствительных к основным антибактериальным препаратам, используемым в лечении сепсиса

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (УКРАИНА, 2009-2011)

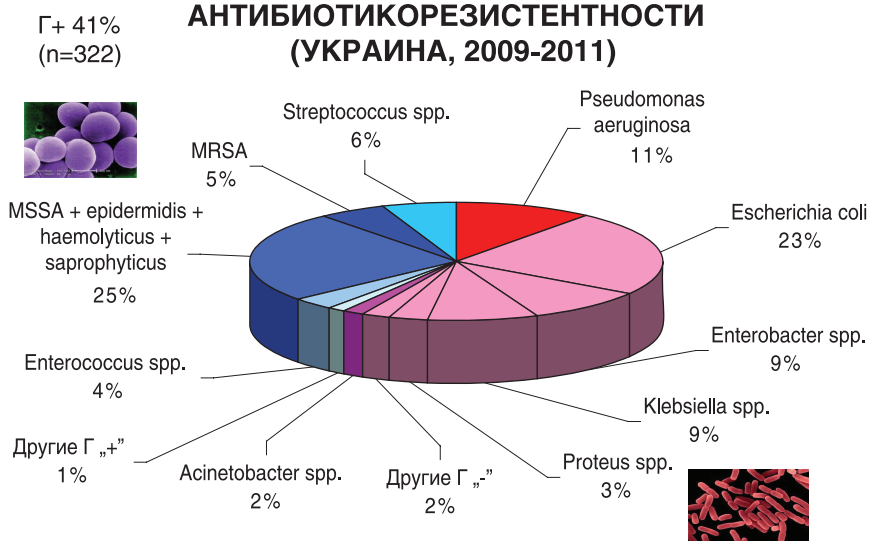


Рис. 2. Видовой состав и соотношение штаммов, выделенных у больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями

% чувствительных штаммов (n=789)

Вид бактерии	К-во штаммов (N=789)	Амикацин	Цефтазидим	Цефоперазон	Цефоперазон/сульбактам	Цефепим	Цефтриаксон	Левифлоксацин	Ципрофлоксацин	Меропенем	Амоксициллин/клавуланат	Штаммы, не чувствительные к изучаемым антибиотикам
Pseudomonas aeruginosa	85	53%	49%	41%	69%	47%	16%	38%	38%	76%	16%	11
Acinetobacter spp.	14	86%	43%	29%	93%	57%	21%	43%	21%	93%	36%	
Citrobacter spp.	8	63%	50%	63%	75%	63%	63%	88%	75%	75%	50%	
Enterobacter spp.	74	41%	65%	70%	89%	73%	24%	43%	47%	81%	18%	1
Klebsiella spp.	69	68%	36%	33%	74%	41%	39%	54%	46%	94%	42%	
Escherichia coli	185	81%	77%	78%	96%	77%	65%	63%	62%	96%	56%	1
Morganella morganii	2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
Proteus spp.	24	67%	75%	67%	96%	75%	46%	50%	67%	96%	50%	
Serratia spp.	4	25%	100%	100%	100%	25%	0%	100%	0%	100%	0%	
Moraxella catarrhalis	1	0%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%		
Bordetella bronchiseptica	1	100%	100%	100%	100%	100%	0%	0%	100%	100%	100%	
Enterococcus spp.	28	25%	39%	39%	54%	21%	29%	32%	25%	71%	75%	
MSSA+epidermidis+haemolyticus+saprophyticus												
MRSA	197	68%	64%	70%	88%	77%	62%	71%	64%	84%	67%	2
Streptococcus spp.	41	39%	2%	0%	0%	0%	61%	24%	51%	7%	5	
Peptostreptococcus spp.	46	17%	61%	78%	89%	65%	39%	41%	46%	87%	61%	
Corynebacterium spp.	2	0%	100%	100%	100%	50%	100%	0%	50%	50%	50%	
Bcero	8	63%	13%	38%	50%	25%	50%	38%	0%	63%	38%	1
Всего	789	61%	59%	61%	82%	63%	46%	57%	52%	86%	48%	21

Рис. 3. Количество штаммов, чувствительных к основным антибактериальным препаратам при различных инфекционных поражениях



максимально раннее начало лечения наиболее эффективным антибиотиком с учетом тяжести состояния больного, микробного спектра клиники (используются такие препараты, как Гепациф комби, Флоксимум). На втором этапе (спустя 24-36 ч) на основании полученных этиотропных данных проводится первая коррекция терапии. На третьем этапе (3-4-й день) при необходимости проводится повторная коррекция с учетом чувствительности флоры к антибиотикам (могут быть назначены Мепенам, имипенем/циластатин и др.).

Директор Украинского медицинского центра интенсивной терапии сепсиса, кандидат медицинских наук Леонид Аполлонович Харченко ознакомил участников мероприятия с рекомендациями по ведению пациентов с тяжелым сепсисом, разработанными под эгидой международного движения «За выживание больных с сепсисом» (2003), а также озвучил требования к препаратам, используемым в лечении данной патологии. Так, перед началом антибиотикотерапии для подтверждения диагноза необходимо получить не менее 2 посевов патогенной флоры с определением чувствительности к антибиотикам. Диагноз сепсиса устанавливается на основании следующих признаков:

- наличия клинических проявлений инфекции или выделения возбудителя;
- наличия синдрома системной воспалительной реакции (СВР);
- наличия маркеров системного воспаления (прокальцитонина, СРБ, IL-1, 6, 8, 10; TNF).

В качестве маркеров сепсиса также рассматривают повышение уровня некоторых гормонов, в частности прокальцитонина (чувствительность 97%, специфичность 78%; S. Harbarth et al., 2001). Антибиотикотерапия должна начинаться с момента распознавания тяжелого сепсиса (в течение 1-го часа после забора микробиологического материала), при этом лечение проводится с использованием двух препаратов, которые должны вводиться внутривенно. При выборе препаратов необходимо определить вид патогена, а также оценить уровень его резистентности.

Недооценка данных микробиологических исследований и наличие проблемы резистентности в целом являются основными причинами неэффективности терапии сепсиса. Установление взаимодействия врача и микробиолога, назначение качественных препаратов в достаточных дозах, предотвращение побочных эффектов лечения, а также мониторинг резистентности микроорганизмов – важные

составляющие стратегии клинического выздоровления пациентов с сепсисом.

Серьезный шаг в этом направлении был осуществлен благодаря проведению масштабного мониторинга чувствительности аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов в 15 центрах 11 городов Украины под руководством Украинского медицинского центра интенсивной терапии сепсиса и при поддержке корпорации «Артериум» – одного из лидеров производства и продвижения антибактериальных препаратов в Украине. Оценивали чувствительность микроорганизмов, высеваемых у пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также в отделениях гнойно-септической хирургии и хирургических отделениях общего профиля (рис. 1-3), при этом максимальная чувствительность отмечена для карбапенемов (более 90%) и цефалоспоринов последних поколений (85-95%).

Еще одной проблемой антибиотикотерапии является доступность эффективных препаратов для лечения тяжелых инфекций. Следует понимать, что во всех без исключения странах мира одним из приоритетов отрасли здравоохранения является поиск путей уменьшения затрат на лечение больных без снижения его эффективности. Одним из главных способов снижения стоимости терапии служит применение генерических препаратов, которым во всем мире в рамках дотируемой медицины отдается предпочтение перед брендовыми (Л.С. Страчунский и соавт., 2007). Так, в Европе в 2004 г. объем продаж генерической продукции составил 11,2 млрд долларов, при этом ежегодно данный показатель увеличивается в среднем на 18,7%. В США на долю генериков приходится 42% фармацевтического рынка, в России – 72%. Обычно генерический препарат выпускается на рынок по истечении срока патентной защиты оригинального лекарственного средства. Сравнительно невысокая стоимость генерической продукции объясняется отсутствием затрат на разработку и изучение оригинальной формулы и проведение дорогостоящих клинических испытаний.

При выборе генерика необходимо учитывать, что существует 3 вида эквивалентности оригинальному препарату: фармацевтическая (генерик содержит аналогичные активные вещества), биологическая



(одинаковая биодоступность) и терапевтическая (обосновывается путем проведения клинических исследований). Одной из немногих компаний, занимающихся проведением клинических исследований, в которых сравнивается терапевтическая эквивалентность генерических препаратов с таковой брендовых средств, является корпорация

«Артериум». Высококачественные генерические антибиотики производства «Артериум» хорошо себя зарекомендовали в лечении тяжелых инфекционных больных благодаря высокой терапевтической активности и отличному фармакоэкономическому показателю. Так, Гепациф комби (цефоперазон/сульбактам) сочетает мощную цефалоспориновую III поколения с ингибитором β-лактамаз и проявляет высокую активность против продуцентов ESBL, анаэробов (до 100% *B. fragilis*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* (сульбактам обладает активностью связываться дополнительно с РВР-2). В клинической практике Гепациф комби широко используется в лечении инфекций дыхательных путей (верхних и нижних отделов), тяжелых инфекционных заболеваний брюшной полости (перитонита, холецистита, холангита и др.), септицемии, менингита, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций костей и суставов, воспалительных заболеваний органов малого таза.

В заключение докладчик подчеркнул, что наиболее эффективным методом лечения тяжелых инфекционных заболеваний является хирургическое дренирование очага инфекции с последующим проведением рациональной антибиотикотерапии. Карбапенемы (меропенем – Мепенам) и цефоперазон/сульбактам (Гепациф комби) являются препаратами выбора при проведении монотерапии. В составе комбинированного лечения целесообразно использование цефалоспоринов (цефоперазон – Гепациф), аминогликозидов (амикацин – Амицил) и фторхинолонов (левофлоксацин – Флоксимум). У пациентов с наличием метициллинрезистентной флоры требуется назначение линезолида (Линезолидин) или ванкомицина.

Главный хирург Киевского городского лечебного учебно-внедренческого центра электросварочной хирургии и новейших хирургических технологий на базе Киевской городской клинической больницы № 1, доктор медицинских наук Сергей Евгеньевич Подпратов поделился опытом терапии тяжелых инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей у больных сахарным диабетом. Так, пациентам с диабетической стопой и трофическими язвами показана антибиотикотерапия (Мепенам до 7 дней с последующим переходом на Флоксимум) в течение 15-40 дней; одновременно требуется назначение димексида 30% и 5% фукурина на раневую область, а также алпростадил 200-400 мкг в компрессе на паховую область на 30 мин в течение 15-40 дней. Хорошо себя зарекомендовала стартовая терапия линезолидом (Линезолидин), высокая чувствительность к которому отмечена у большинства микроорганизмов, выделяемых у пациентов с диабетическим поражением конечностей (*E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. ruogenes*, стрептококков групп С и G, *C. perfringens*, *P. anaerobius*, *Peptostreptococcus* spp. и др.). Важно, что препарат обладает способностью глубоко пенетрировать в мягкие ткани, при этом не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью и лиц пожилого возраста. Учитывая, что такие пациенты преобладают среди больных с осложнениями сахарного диабета, снижение дозы антибактериального препарата зачастую является причиной формирования резистентной флоры. Таким образом, стартовое назначение наиболее эффективного антибиотика с одновременной коррекцией нежелательных эффектов представляется оптимальным решением неэффективности

терапии трофических язв и диабетической стопы.

Директор направления антибактериальных препаратов компании «Артериум» М. Вербилов подвел итог работы Школы, определив место антибактериальных препаратов в лечении различных инфекций, а также представил антибиотики нового поколения, недавно появившиеся на отечественном рынке. Он отметил, что к наиболее значимым открытиям, существенно повлиявшим на продолжительность жизни человека, в первую очередь следует отнести вакцинацию, внедрение принципов санитарии и гигиены, а также антибиотиков, эра которых началась с открытия А. Флемингом пенициллина в 1928 г. Любопытно, что пенициллин так и остался незапатентованным: авторы открытия отказались получать патенты, поскольку считали, что вещество, которое может принести такую пользу человечеству, не должно служить источником дохода. Вероятно, это единственное открытие подобного масштаба, на которое никто не предъявлял авторских прав.



Впоследствии стали появляться и другие антибактериальные препараты (бензилпенициллин, стрептомицин, бициллин, левомицетин, цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон и др.), которые заняли важное место в лечении многих инфекций. Вместе с тем применение антибиотиков привело к активации процессов защиты микрофлоры от их воздействия, поэтому в дальнейшем при разработке препаратов приобрела актуальность задача преодоления природной и приобретенной резистентности нозокомиальной флоры.

Наиболее яркими представителями нового поколения препаратов являются защищенные цефалоспорины/пенициллины, карбапенемы, линезолид. Корпорация «Артериум», являющаяся сегодня лидером в Украине по производству высококачественных генерических антибиотиков, имеет в своем портфеле практически все молекулы антибактериальных препаратов, в том числе и новейшие. Так, в 2009-2012 гг. на отечественном рынке стали доступны Амоксил-К, Мепенам, Гепациф комби, Квадроцеф и Линезолидин. Таким образом, украинские пациенты имеют возможность получать по доступной цене лечение современными высококачественными антибиотиками, обладающими доказанной биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам. Благодаря активной деятельности компании «Артериум» в 2012-2013 гг. ожидается появление Глитейка (тейкопламина) в виде раствора для инъекций, Амоксила ДТ в таблетках по 500 мг, Амоксила-К в таблетках по 1 г, Азимеда в порошке для приготовления суспензий и Урофосцина (фосфомидина) в гранулах для приготовления раствора для перорального применения.

Подготовила Татьяна Спринсян

3