

Анна Гладкая, к.м.н., медицинский менеджер, ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина», г. Киев

Рациональное применение антибиотиков: от громких заголовков к клинической практике

4 апреля в 16 городах Украины состоялась трансляция научного симпозиума фармацевтической компании «ГлаксоСмитКляйн», который проходил в рамках XVI Международного конгресса по инфекционным болезням (ICID) в г. Кейптауне (ЮАР). Более чем у 1000 врачей была возможность не только послушать доклады, но и дистанционно поучаствовать в интерактивной дискуссии по итогам симпозиума.

Рост устойчивости ведущих возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей к антибиотикам, быстрое распространение устойчивых штаммов бактерий в мире и уменьшение количества новых антибиотиков в разработке – ведущие темы, регулярно появляющиеся в заголовках ежедневных газет. Зачастую эти публикации приходят к единственному заключению, что вскоре нам предстоит жить в постантибиотическую эру, поскольку резистентные бактерии являются угрозой во всех без исключения областях медицины.

На симпозиуме организаторами было предложено выйти за рамки громких заголовков и перейти к клиническим решениям данной проблемы. Для этого были приглашены ведущие эксперты в области антибиотикотерапии, которые проанализировали текущую ситуацию с антибиотикорезистентностью и тенденции ее распространения в мире. Также были рассмотрены проблемные вопросы терапии отдельных заболеваний, связанных с присутствием устойчивых бактериальных возбудителей. Для решения проблемы антибиотикорезистентности в различных странах мира были разработаны руководства по рациональной антибиотикотерапии большинства инфекций, которые учитывают региональные особенности распространенности и устойчивости возбудителей. Завершающее выступление симпозиума было посвящено обсуждению приверженности к существующим руководствам и влиянию таковой на исходы лечения внебольничных инфекций дыхательных путей.

После каждого доклада у слушателей была возможность задавать вопросы докладчикам, дискуссия была очень активной и интересной.

Этим материалом мы открываем серию обзорных публикаций по материалам докладов, представленных на симпозиуме. В первой части обзора представлен доклад **руководителя отдела клинической микробиологии госпиталя Милпарк (г. Йоханнесбург, ЮАР), профессора Адриана Бринка**, который посвятил свое выступление влиянию современных тенденций резистентности на терапию внебольничных инфекций дыхательных путей. А. Бринк ранее возглавлял Общество по инфекционным болезням ЮАР, является автором и соавтором более 40 научных публикаций, в т. ч. в журналах International Journal of Antimicrobial Agents, Emerging Infectious Diseases и Journal of Antimicrobial Chemotherapy, членом редакционного совета журналов Infectious Diseases in Clinical Practice и Southern African Journal of Epidemiology and Infection.

Профессор Адриан Бринк: «Поскольку распространенность антибиотикорезистентных штаммов Streptococcus pneumoniae, включающих штаммы с перекрестной резистентностью, варьирует в мире, использование в качестве терапии первой линии β-лактамов антибиотиков, макролидов и фторхинолонов в отдельных регионах теряет свою эффективность

в лечении инфекции дыхательных путей (С. Alpuche et al., 2007). Кроме того, одним из наиболее важных принципов рациональной антибиотикотерапии является мониторинг резистентности на локальном уровне (P. Ball et al., 2002).

Учитывая важность мониторинга локальной (региональной) резистентности для рационального применения антибактериальных средств, в мире уже не первый год проводятся крупномасштабные эпидемиологические исследования, такие как Alexander Project, PROTECT, LIBRA, SENTRY, ANSORP, SIREVA, MYSTIC. Эти исследования преследуют следующие цели (Masterton R.G. JAC. 2000; 46: 53-58):

- определять подходы к формированию принципов использования и эмпирическому применению антибиотиков и таким образом улучшать качество антимикробной терапии в амбулаторной практике и стационаре;
- проводить образовательные программы для всех лиц, использующих антибиотики, включая население;
- проводить мониторинг антибиотикорезистентности и способствовать оптимальному применению доступных антибиотиков;
- осуществлять инфекционный контроль в стационаре, для того чтобы предотвратить распространение устойчивых штаммов бактерий;
- стимулировать фармацевтическую индустрию на разработку новых молекул, направленных на преодоление проблемы антибиотикорезистентности;
- осуществлять мониторинг локальных и международных данных по резистентности, представлять информацию, которая позволит регуляторным органам создавать и имплементировать стратегию по сдерживанию распространения антибиотикорезистентности на ранних стадиях;
- отслеживать распространение мультирезистентности возбудителей на глобальном уровне.

Исследование антибиотикорезистентности респираторных патогенов (Survey Of Antibiotic Resistance – SOAR) было инициировано компанией «ГлаксоСмитКляйн» в 2002 г. и сейчас проходит в 21 стране мира, в т. ч. и в Украине (рис. 1). Исследование является мультицентровым, в нем используются стандартизованные, признанные на международном уровне методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам, обеспечивающие точность количественных данных (определяется минимальная подавляющая концентрация – МПК) и позволяющие выявить даже небольшие изменения резистентности, а также мониторить ее динамику.

Несмотря на то что исследование продолжается до сих пор, результаты постоянно обрабатываются и некоторые региональные результаты уже могут быть использованы в клинической практике. Так, согласно результатам анализа исследования SOAR в странах Африки и Ближнего Востока, можно сделать следующие выводы (Torumkuney D. et al. 49th ICAAC, 2009, San Francisco, USA):



Рис. 1. Страны-участницы проекта SOAR 2002-2013 гг.

- 61,5% штаммов пневмококков были пенициллинчувствительными, 32,9% – с промежуточной устойчивостью к пенициллину и 5,6% – пенициллинустойчивыми;
- высокая распространенность устойчивых к пенициллину штаммов пневмококка в Египте (13,4%) и ОАЭ (10%);
- уровень устойчивости пневмококка к макролидам составляет приблизительно 25%;
- высокий уровень устойчивости пневмококка к тетрациклину (34,6%) и ко-тримоксазолу (47,5%);
- наиболее активные антибиотики (основываясь на критериях CLSI): цефотаксим (100%), цефтриаксон (99,5%), амоксициллин/клавуланат (99%), офлоксацин (97,6%).

Исследование продукции β-лактамаз одним из значимых возбудителей респираторных инфекций – *H. influenzae* в регионе выявило, что в соседних странах этот показатель значительно различается (рис. 2). Поэтому переносить данные исследований, проведенных даже в географически близкорасположенных странах, на другие страны не всегда целесообразно.

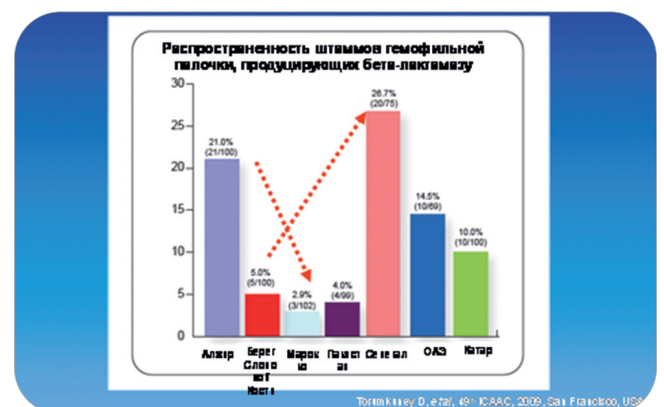


Рис. 2. Исследование SOAR 2007-2009 гг. *H. influenzae* / продукция β-лактамаз

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 были экстраполированы на острый средний отит и острый бактериальный риносинусит. Анализ данных выявил, что неудачи терапии амоксициллином могут быть связаны с выработкой β-лактамаз, что было наглядно продемонстрировано у детей с острым бактериальным риносинуситом.

Продолжение на стр. 48.

Рациональное применение антибиотиков: от громких заголовков к клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 47.

Практическое применение данных исследований не заставило себя долго ждать. Вследствие увеличивающейся 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 острого бактериального риносинусита у детей, заменив амоксициллин на амоксициллин/клавуланат (Tristram. Clin Microbiol Rev. 2007; 20 (2): 368-389; Chow A.W. et al. Clin Infect Dis. 2012; 54: e72-e112).

Как и у детей, высокая доля острого бактериального риносинусита у взрослых в настоящее время обусловлена *H. influenzae* (43 vs 35% для *S. pneumoniae*). Как и в детской популяции, внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин также оказывает значительное влияние на частоту выделения таких возбудителей, как *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, у взрослых при верхнечелюстном синусите. По данным сравнения довакцинального (1997-2000 гг.) и поствакцинального (2001-2005 гг.) периодов, можно констатировать, что частота выделения *S. pneumoniae* значительно снизилась (с 46 до 35% соответственно; $p < 0,05$), в то же время частота выделения *H. influenzae* заметно увеличилась (с 36% в довакцинальный vs 43% в поствакцинальный период; $p < 0,05$) (Brook I. et al. J Med Microbiol. 2006; 55: 943-946).

В последние десятилетия растущая резистентность пневмококка к макролидам вызывает обеспокоенность и обуславливает проведение исследований детерминант данного вида устойчивости. Так, 118 устойчивых к макролидам штаммов *S. pneumoniae* из различных регионов ЮАР было проанализировано на наличие генов резистентности в 2001 г. Было выявлено, что 67 (56,8%) штаммов содержали ген *erm(B)* и 15 (12,7%) – ген *mef(A)*; 36 (30,5%) штаммов имели оба гена и были высокорезистентными к эритромицину и клиндамицину. Типирование ДНК с помощью пульс-гель-электрофореза показало, что 83% штаммов принадлежат единственному серотипу пневмококка с множественной устойчивостью 19F (McGee L. et al. AAC. 2001; 45: 1595-1598). Полученные данные ставят под сомнение рациональность использования макролидов в терапии резистентного пневмококка.

Подводя итог своего доклада, А. Бринк подчеркнул, что результаты исследований резистентности, которые проводились в различных регионах мира, могут существенно отличаться. Клиницистам следует интерпретировать результаты подобных исследований с большой осторожностью. Тем не менее основные принципы антибиотикотерапии, которые были сформулированы на основании последних исследований резистентности, могут быть успешно использованы в клинической практике.

После окончания веб-трансляции симпозиума из г. Кейптауна кандидат медицинских наук, доцент Сергей Сергеевич Симонов (кафедра фтизиатрии и пульмонологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев) прокомментировал доклады и ответил на вопросы,



которые поступали из регионов во время трансляции и касались практических проблем применения антибиотиков в терапии инфекций верхних дыхательных путей. Ниже мы приводим ответы на часть вопросов, поступивших от врачей в аудиториях гг. Киева, Николаева, Львова, Ивано-Франковска и Одессы.

? Есть ли возможность сократить применение антибиотиков при респираторных инфекциях?

– Существует две респираторные патологии, при которых назначение антибиотиков не всегда обязательно (острые респираторные вирусные инфекции и острый бронхит). Во всем мире уже давно существует тенденция к отказу от применения антибиотиков при острых респираторных заболеваниях. Назначение антибиотиков при данных заболеваниях в целом нецелесообразно в связи с редким развитием осложнений. Таким образом, назначение антибактериальных средств при острых респираторных заболеваниях во всем мире неуклонно уменьшается. Что касается острого бронхита, повсеместное назначение антибиотиков продолжается, несмотря на данные о том, что 80-90% случаев этого заболевания имеют вирусную этиологию. При остром бронхите клиницистам нередко приходится сталкиваться с тяжелой симптоматикой заболевания, однако следует помнить о подавляющей вирусной этиологии данного заболевания и стараться избегать нерационального применения антибактериальных препаратов при этом диагнозе.

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

– В отечественных протоколах антибиотикотерапии нет непримиримых противоречий ни с американскими, ни с европейскими рекомендациями. Отсутствуют также значительные отличия от протоколов антибиотикотерапии респираторных инфекций, принятых в Российской Федерации. Все существующие в мире рекомендации по использованию антибиотиков составляются по одним и тем же принципам. Наблюдаются лишь небольшие отличия в разных государствах, в т. ч. с учетом локальной резистентности основных респираторных возбудителей.

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

– В существующих рекомендациях фактор недавнего назначения антибиотика играет важную роль. Если в течение 1 мес до текущего заболевания пациент принимал определенный антибиотик

и у него снова возникло инфекционное заболевание, повторное использование этого же препарата нецелесообразно и может привести к снижению эффективности терапии независимо от выраженности клинической картины. Повторное назначение антибиотика оправдано лишь через 3 мес после применения предыдущего.

? С каких внутримышечных антибиотиков рациональнее переходить на пероральные формы Аугментина (амоксициллина/клавуланата)?

– В первую очередь следует отметить, что в большинстве случаев предпочтительнее использовать внутривенное введение препарата, а не внутримышечное. В отличие от внутримышечного и перорального применения внутривенное введение препарата обеспечивает стабильную концентрацию действующего вещества, которая необходима при тяжелых клинических проявлениях заболевания. Кроме того, согласно существующим рекомендациям по ступенчатой антибиотикотерапии, при переходе с парентерального на пероральное введение следует использовать 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 Аугментина.

? Есть ли необходимость использования противогрибковых препаратов при назначении высоких доз амоксициллина?

– Для назначения противогрибковых препаратов есть четкие показания, и они предусматривают лечение пациента в условиях стационара и назначение длительных курсов антибиотикотерапии в высоких дозах, которые включают несколько видов антибиотиков. Противогрибковые препараты также показаны для применения у пациентов после хирургических операций при наличии дренажей или катетеров. В случае амбулаторной терапии 1-2 курсами антибиотика назначение противогрибковых препаратов не оправдано.

? В каких случаях следует назначать пробиотик в ходе терапии амоксициллином/клавуланатом?

– Безусловно, после применения любого антимикробного средства у пациента может нарушаться микробиоценоз кишечника. Следует отметить, что благодаря высокой биодоступности амоксициллина/клавуланата этот препарат оказывает меньшее негативное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта, чем другие антибиотики с относительно низкой биодоступностью. В большинстве случаев после курса применения антибиотика от 7 до 12 дней, в т. ч. при амбулаторном лечении пневмонии, назначения пробиотика не требуется, а микрофлора желудочно-кишечного тракта пациента восстанавливается самостоятельно.

В следующих выпусках мы продолжим знакомить вас с материалами научного симпозиума фармацевтической компании «ГлаксоСмитКляйн» на XVI Международном конгрессе по инфекционным болезням (ICID) в г. Кейптауне (ЮАР). Также вы сможете получить ответы на актуальные вопросы практического применения антибиотиков.

Публикуется при научной поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина».
UA/AES/0004/14.04.25