

В.И. Мамчур, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики Днепропетровской медицинской академии.

Рациональная антибиотикотерапия респираторных инфекций с точки зрения клинического фармаколога



В.И. Мамчур

Еще в 2000 г. Всемирная организация здравоохранения подчеркивала, что «наши прадеды жили без антибиотиков, и может случиться так, что и наши правнуки будут жить без них». В 2001 г. была разработана Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам, а в 2011 г. именно эту проблему объявили темой Всемирного дня здоровья и представили Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам под лозунгом «Не принять меры сегодня – нечем будет лечить завтра!». Количество изучающихся лекарственных субстанций несоизмеримо с числом выводящихся на фармацевтический рынок в виде препаратов: по различным данным, врачебный арсенал пополняет только 1 (!) из 10 тыс. исследуемых молекул.

Значимость проблемы подтверждается и неутешительной статистикой: согласно данным экспертов Центров по контролю и профилактике заболеваний за 2013 г., ежегодно по причине устойчивых к антибиотикам инфекций умирают около 25 тыс. пациентов. В то же время количество антибиотиков, представленных на фармацевтическом рынке в 2008–2011 гг., почти в 8 раз меньше такового в 1983–1987 гг.

Законмерно, что к назначению антибиотикотерапии и выбору препаратов клиницисты должны подходить со всей ответственностью, однако в реальности ситуация несколько иная. Согласно социологическому опросу, выполненному в РФ в 2005 г., данные доказательной медицины являлись основной мотивацией врачей при принятии решения относительно антибиотикотерапии всего в 9% случаев (37% назначали наиболее широко разрекламированный препарат, а 12% не смогли аргументировать свой выбор).

На какие вопросы должен ответить специалист, прежде чем назначить антибактериальный препарат? Попробуем разобраться.

? Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания остаются самой распространенной патологией человека. В структуре инфекционной заболеваемости удельный вес респираторных инфекций может достигать 70%. Каковы современные принципы рациональной антибиотикотерапии бактериальных респираторных инфекций?

Общим принципом рациональной антибиотикотерапии инфекционных заболеваний дыхательных путей является раннее начало лечения — сразу после осмотра врача и установления первичного клинического диагноза, при этом, как правило, назначаются противомикробные средства широкого спектра действия с высокой специфической активностью. После забора биологического материала для микробиологического исследования возможна коррекция стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Фармакотерапевтические принципы рациональной антибиотикотерапии включают:

- обоснованные показания для назначения антибиотика(-ов) или химиотерапевтического препарата другой группы;
- выбор и назначение наиболее активного и наименее токсичного препарата;

- назначение адекватных доз препарата с оптимальной частотой и учетом тяжести инфекционного процесса;
- установление продолжительности курса антибактериальной терапии;
- проведение контроля лечения;
- осуществление мониторинга и профилактики побочных реакций и осложнений;
- решение вопроса о необходимости комбинированной антибактериальной терапии с учетом явлений синергизма и антагонизма между препаратами.

? В настоящее время в Украине зарегистрировано более 14 тыс. препаратов, что фактически исключает возможность владения информацией об особенностях применения каждого из них в полном объеме. На какие параметры следует опираться при выборе противомикробного средства?

Следует учитывать такие характеристики:

- форму выпуска;
- способ назначения препарата;
- скорость всасывания и поступления в системный кровоток (биодоступность);
- степень связывания с белками плазмы крови (чем она выше, тем медленнее развивается эффект, но длится дольше);
- способность проникать и накапливаться в пораженных возбудителем тканях;
- биотрансформацию (метаболизм);
- пути и скорость элиминации из организма препарата или его метаболитов;
- возможности фармацевтического взаимодействия антибиотика и других лекарственных средств этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения.

Не стоит забывать о человеческом факторе: препарат «не работает» у тех больных, которые его не принимают или используют неправильно. В этиотропной терапии инфекционного заболевания назначаемый врачом и приемлемый (удобный) для пациента режим применения химиотерапевтических препаратов, а также строгое соблюдение этого режима имеют особую значимость. Бессмысленно ожидать, что пациент с низким уровнем финансовой обеспеченности сможет приобрести дорогостоящий оригинальный препарат, а человек с высоким уровнем профессиональной занятости будет тщательно придерживаться сложных схем приема: скорее всего, они попросту откажутся от лечения.

Показательны результаты исследования D.B. Christensen (1997): при необходимости приема препарата 1 р/сут врачебные предписания соблюдали 78,2% пациентов, тогда как при режиме использования 4 р/сут данный показатель снизился до 59%.

? Антибиотиками, отвечающими критериям выбора для лечения респираторных инфекций, являются β-лактамы, новые макролиды и фторхинолоны. При этом применение последних должно быть ограничено в амбулаторной практике, особенно у детей (могут назначаться только при тяжелых инфекциях при отсутствии другой альтернативы). Каковы основные преимущества использования β-лактамов в лечении респираторной патологии?

Общим фрагментом в химической структуре β-лактамов является β-лактамное кольцо — именно с его наличием связана их микробиологическая активность. К основным представителям этого семейства антибиотиков относятся пенициллины и цефалоспорины. Все без исключения β-лактамы обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия — пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана. Блокирование синтеза пептидогликана под воздействием β-лактамов приводит к гибели бактерий.

Аминопенициллины (амоксциллин) высокоактивны против *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori* и *Listeria monocytogenes*, обладают умеренной активностью в отношении *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*. Амоксициллин оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей, не вырабатывающих β-лактамазу. Препарат обладает низкой токсичностью (разрешен при беременности — категория В по классификации FDA) и имеет широкий диапазон дозировок. Основные показания к применению амоксицилина включают инфекции органов дыхания (нетяжелый неосложненный синусит, хронический бронхит или внебольничную пневмонию у пациентов без аллергии, не получавших пенициллиновые антибиотики в последние 3 мес); инфекции органов мочеполовой системы; инфекции желудочно-кишечного тракта; инфекции кожи и мягких тканей.

Согласно приказу МЗ Украины от 13.01.2005 г. № 18, амоксициллин является антибиотиком для стартовой терапии пациентов с респираторными инфекциями. Препарат может применяться на всех этапах жизни — от периода новорожденности до пожилого и старческого возраста.

Среди зарегистрированных в Украине амоксициллинов наиболее широкий выбор форм выпуска (7, включая диспергируемые таблетки) имеет препарат Оспамокс (Sandoz). К преимуществам Оспамокса также относятся доступная стоимость и австрийское качество производства. Оспамокс ДТ (диспергируемые таблетки) характеризуется быстрым всасыванием при минимальном времени пребывания в кишечнике, что обеспечивает выраженное антимикробное действие и снижение риска развития антибиотикассоциированной диареи (ААД).

? Нередкая проблема при применении антибиотиков — резистентность микроорганизмов, формирующаяся вследствие продукции ферментов β-лактамаз. Можно ли минимизировать риск появления устойчивости патогенов, и если да, то как?

Развитию бактериальной резистентности штаммов *S. pneumoniae* способствуют использование низких доз антибиотиков и их назначение на длительный срок. Показано, что риск носительства пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* повышается на 4% за каждый дополнительный день использования антибиотика в предшествующие 6 мес. Назначение коротких курсов амоксицилина в высоких дозах снижает частоту носительства пневмококка и минимизирует влияние терапии на резистентные штаммы.

Преодоление проблемы резистентности, обусловленной синтезом β-лактамаз, стало возможным после открытия клавулановой кислоты, молекулярная структура которой подобна таковой пенициллинов и цефалоспоринов. Клавулановая кислота образует с β-лактамазами стабильные неактивные комплексы, действуя как ингибитор и предотвращая разрушение антибиотиков. Эти свойства позволили включить клавулановую кислоту в состав фиксированной комбинации амоксицилина/клавуланата (препараты Амоксиклав®, Амоксиклав® Квиктаб®). Клавулановая кислота в составе данной комбинации не только защищает амоксициллин от ферментативного разрушения, но и проявляет дополнительную антибактериальную активность, а также стимулирует фагоцитоз и хемотаксис, тем самым активируя антимикробный иммунитет.

Также компанией разработана особая лекарственная форма — диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб®, состоящая из полимерной матрицы и специальных носителей, обеспечивающих

Продолжение на стр. 34.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

В.И. Мамчур, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики Днепропетровской медицинской академии.

Рациональная антибиотикотерапия респираторных инфекций с точки зрения клинического фармаколога

Продолжение. Начало на стр. 33.

максимальную флотацию таблетки. Исследования показали, что диспергируемые таблетки лучше проникают в кровь и очаг инфекции в сравнении с обычными таблетками в оболочке. Растворенный в воде антибиотик быстрее попадает в желудок и кишечник, занимает большую площадь всасывания и поэтому быстрее и лучше проникает в кровь и очаг инфекции (биодоступность составляет 94% по сравнению с 75% для таблеток, покрытых оболочкой). Кроме того, диспергируемая форма является более безопасной по сравнению с таблетками, покрытыми оболочкой: в исследованиях наблюдалось снижение частоты нежелательных реакций (15 против 31% соответственно), особенно диареи (6 против 17% соответственно).

Таким образом, Амоксилав® Квиктаб (с точки зрения фармаколога) является лучшим выбором для эмпирической терапии в домашних условиях, а также для пациентов с респираторными инфекциями, у которых имеется сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта.

? Тщательно собран анамнез, оценены существующие факторы риска, лечение назначено в соответствии с существующими согласительными документами, а эффект отсутствует, самочувствие пациента не улучшается. Каков следующий этап терапевтической стратегии?

Препаратами первого ряда при инфекциях дыхательных путей, включая пневмонию,

также являются новые макролиды, такие как азитромицин. Кроме антибактериального эффекта, макролиды обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Азитромицин оказывает бактериостатическое, а в высоких концентрациях — бактерицидное действие, активен в отношении типичных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, анаэробов микобактерий, а также атипичных микроорганизмов (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Особенностью азитромицина является относительная степень его активности в отношении клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* — возбудителя тяжело протекающих госпитальных инфекций. Сегодня самый доступный по цене на фармацевтическом рынке Украины азитромицин европейского качества — препарат АзитроСандоз®. АзитроСандоз® имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату, но в сравнении с последним позволяет пациенту сэкономить более 200 грн на каждой упаковке (таблетки 500 мг № 3).

? Помимо аминопенициллинов и макролидов, в лечении инфекций дыхательных путей также используются цефалоспорины. Широко распространенная тактика парентерального применения цефалоспоринов III поколения в качестве стартовой терапии в амбулаторных условиях и при легком течении патологии не согласуется с мировыми подходами и моделью

«от простого к сложному». Какие из представителей цефалоспоринового ряда — наиболее целесообразное решение для лечения инфекций дыхательных путей?

Следует отметить, что цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности; наибольшее клиническое значение имеет их действие на грамположительные кокки. Цефалоспорины III поколения проявляют более высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, включая многие нозокомиальные полирезистентные штаммы. Оптимальным спектром действия для лечения инфекций дыхательных путей обладают цефалоспорины II поколения (Цефуроксим Сандоз®), имеющие более высокую активность в отношении грамотрицательной флоры по сравнению с цефалоспорины I поколения и одновременно более эффективно воздействующие на грамположительные микроорганизмы по сравнению с цефалоспорины III поколения. В препарате Цефуроксим Сандоз® действующее вещество содержится в форме пролекарства (цефутоксим аксетил), которое трансформируется в активную форму в слизистой оболочке тонкого кишечника и в крови. Это снижает риск развития ААД, а также позволяет использовать препарат у пациентов с дисбиозом и высоким риском ААД. Кроме того, цефутоксим не метаболизируется в печени (значительная часть препарата выводится с мочой в неизмененном виде), благодаря чему при

его применении отмечается низкий риск лекарственных взаимодействий. При большинстве инфекций оптимальный курс лечения цефутоксима аксетилом составляет 7 дней — по 1 таблетке 250 или 500 мг 2 р/сут. Единственным цефутоксимом в форме таблеток, одной упаковки которого достаточно для прохождения полного курса лечения, является Цефутоксим Сандоз® (250 или 500 мг № 14).

Рациональной клинической практикой при инфекциях верхних дыхательных путей (с точки зрения фармаколога) является алгоритм АМФ (аминопенициллин → макролид → фторхинолон), при этом препаратом первого ряда может и, как правило, должен быть β-лактамный антибиотик или макролид.

Важно придерживаться стратегии назначения противoinфекционных препаратов разных классов с различной точкой приложения противoinфекционного действия в разной лекарственной форме с возможностью ступенчатой терапии с учетом антибиотикочувствительности возбудителей и фармакокинетических особенностей средств этиотропной терапии. При каждом последующем инфекционном заболевании верхних дыхательных путей, требующем назначения противoinфекционных препаратов, следует использовать принцип ротации антибиотиков: назначать антибактериальный препарат другой группы, даже если предыдущая терапия оказалась эффективной.

4-11-АИГ-РЕЦ-1114

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ
ДАЙДЖЕСТ

Механизм повреждения тканей сердца при инвазивной пневмококковой инфекции

Бактериальная пневмония существенно увеличивает риск развития кардиологических осложнений (сердечной недостаточности, аритмии, инфаркта миокарда) у взрослых пациентов, что приводит к повышению уровня смертности. Однако до настоящего времени не было известно, каким образом происходит повреждение сердца. Исследователи из США в эксперименте на животных продемонстрировали, что пневмококковая инфекция, которая является наиболее распространенной причиной пневмоний, может приводить к гибели клеток миокарда.

В ходе исследования было проведено изучение причин развития сердечной недостаточности при инвазивной пневмококковой инфекции у мышей. Ряд механизмов был впоследствии подтвержден в эксперименте на макаках-резус и в образцах сердечной ткани пациентов, умерших от пневмококковой инфекции. Так, у мышей с тяжелой инвазивной пневмококковой инфекцией наблюдались повышенные уровни тропонина и маркеров повреждения сердца в крови, а также патологические изменения на электрокардиограмме. После изучения образцов тканей сердца мышей были обнаружены участки микропоражения миокарда. В участках микропоражения были выявлены *S. pneumoniae*, что свидетельствует о способности этих бактерий попадать в ткани сердца и размножаться. Более детальное изучение образцов выявило наличие пневмококкового токсина пневмолизина, который приво-дил к гибели мышечных клеток вокруг участков микропоражения. Поскольку для попадания из кровотока в ткани сердца *S. pneumoniae* нуждается в молекуле CbpA, исследователи создали экспериментальную вакцину на основе CbpA и нетоксичной формы пневмолизина. Введение вакцины способствовало появлению в организме мышей антител, эффективно предотвращающих инвазию пневмококковой инфекции и повреждение сердца.

В образцах тканей сердца макаков-резус, умерших от пневмококковой инфекции, также обнаружили участки микропоражения миокарда, схожие с таковыми у мышей. Однако в образцах не было выявлено возбудителей пневмококковой инфекции. Аналогичные результаты были получены при изучении образцов тканей сердца людей: в 2 из 9 случаев были обнаружены участки микропоражения при отсутствии *S. pneumoniae*. Поскольку и животные, и люди получали антибиотики, бактерии, вероятно, погибли именно в результате применения фармакотерапии. Чтобы оценить правильность данного предположения, исследователи инфицировали мышей пневмококковой инфекцией, а на момент первого появления участков поражения миокарда животным начали вводить высокие дозы антибиотиков (ампициллина). После исследования образцов тканей сердца мышей, получавших антибиотикотерапию, результаты оказались аналогичными таковым у макаков-резус и людей (наличие участков микропоражения при отсутствии бактерий). По мнению исследователей, ампициллин способствует нарушению целостности бактерий и высвобождению пневмолизина, что только усугубляет поражение клеток миокарда. Таким образом, более целесообразным в данном случае может быть назначение препаратов, которые не приводят к высвобождению содержимого бактериальной клетки.

Результаты исследования представили доказательства прямого повреждения сердца бактериями *S. pneumoniae* и объяснили возможный механизм развития кардиологических осложнений у пациентов

с пневмонией. По мнению ученых, дальнейшие усилия необходимо направить на определение истинной частоты микропоражений миокарда и эффективности антибиотикотерапии в улучшении долгосрочного прогноза пациентов, госпитализированных с инвазивной пневмококковой инфекцией. Следует также определить, может ли профилактика кардиологических осложнений при пневмонии рассматриваться как показание к вакцинации.

Brown A.O. et al. Streptococcus pneumoniae Translocates into the Myocardium and Forms Unique Microlesions That Disrupt Cardiac Function. PLoS Pathogens. 2014 Sep 18; 10 (9): e1004383.

Сравнение эффективности различных схем антибиотикотерапии внебольничных пневмоний

Внебольничная пневмония приводит к значительным финансовым затратам в системе здравоохранения, а также является одной из важных причин заболеваемости и смертности. Рекомендации международных медицинских сообществ по лечению пациентов с внебольничной пневмонией существенно отличаются. Так, в североамериканских руководствах по лечению инфекции, вызванных атипичными патогенами, рекомендуется применение респираторных антибиотиков либо комбинированное назначение макролидов и β-лактамов антибиотиков у всех госпитализированных пациентов. В то же время европейские руководства рекомендуют комбинированную терапию только у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями пневмонии. Целью нового исследования, проведенного в Швейцарии, было определить, уступает ли по эффективности монотерапия β-лактамами антибиотиками комбинированной терапии с применением макролидов у пациентов, госпитализированных с пневмонией средней тяжести.

В рандомизированном исследовании приняли участие 580 пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии. 291 больной первой группы получал монотерапию, 289 пациентов второй группы — комбинированную терапию. Средний возраст испытуемых составил 76 лет. После 7-дневного курса лечения 120 и 97 пациентов первой и второй групп соответственно не достигли клинической стабильности. Больные с более тяжелым течением пневмонии либо инфицированные атипичными возбудителями реже достигали клинической стабильности при монотерапии, чем при применении комбинированного лечения. При отсутствии атипичного возбудителя и менее тяжелом течении заболевания монотерапия и комбинированная терапия продемонстрировали сопоставимую эффективность. Случаи повторной госпитализации в 30-дневный период чаще отмечались в первой группе, чем во второй (7,9 vs 3,1%). В течение 90 дней после госпитализации между монотерапией и комбинированным лечением не было выявлено существенных различий в уровне смертности, распространенности осложнений, необходимости госпитализации в реанимационное отделение, частоте рецидивов пневмонии и длительности пребывания в стационаре.

По словам авторов исследования, результаты их работы не доказывают, что монотерапия не уступает по эффективности комбинированной терапии с применением макролидов в лечении пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией средней тяжести. При этом наблюдается незначительная тенденция в пользу большей эффективности комбинированной терапии у пациентов с более тяжелым течением пневмонии, которые были инфицированы атипичными возбудителями.

Таким образом, результаты исследования не завершают дискуссию, но предоставляют полезные данные, которые могут помочь в дальнейшем поиске оптимальных точек приложения обоих методов антибиотикотерапии внебольничных пневмоний.

Garin N. et al. Lactam Monotherapy vs β-Lactam-Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia. JAMA Internal Medicine. 2014 Oct 6.

Подготовил Игорь Кравченко