



Антибиотикотерапия инфекционных заболеваний: великое прошлое, смутное настоящее, тревожное будущее

Первый антибиотик пенициллин был случайно открыт английским ученым Александром Флемингом в 1928 г., а в 1940-х годах противомикробные препараты были впервые использованы для лечения инфекций у человека. С тех пор они спасли миллионы жизней и сыграли революционную роль в становлении современной медицины. Но одновременно с этим микроорганизмы продемонстрировали способность развивать устойчивость к каждому новому антибиотику, внедряемому в клиническую практику. Чем дольше и активнее используются те или иные противомикробные средства, тем быстрее бактерии формируют резистентность к ним. Это не было серьезной угрозой до тех пор, пока место утративших свою эффективность антибиотиков занимали новые противомикробные препараты. Однако в последние десятилетия наблюдается драматическое снижение количества новых антибиотиков, одобренных для клинического применения, и многочисленные случаи отзыва антибактериальных препаратов с фармацевтического рынка. Сегодня рост антибиотикорезистентности возбудителей происходит значительно быстрее, чем создаются инновационные противомикробные средства. Появилось четкое понимание того, что антибиотики являются не только жизненно важным, но и очень ограниченным ресурсом человечества, который рано или поздно мы можем полностью исчерпать. Поэтому устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам признана сегодня одной из самых серьезных угроз для здоровья и жизни человека. О причинах ее роста, потенциальных последствиях, профилактике и лечении инфекций, вызванных резистентными возбудителями, речь пойдет в данной статье.

Антибиотикорезистентность: причины и последствия

Каждый раз, когда с различными целями применяется какой-либо антибиотик, на микроорганизмы осуществляется биологическое давление, провоцирующее формирование и совершенствование различных механизмов их устойчивости к противомикробным препаратам. И чем шире и чаще применяются антибиотики, тем быстрее и сильнее возбудители противостоят их воздействию.

Безусловно, в тех случаях, когда антибиотики действительно нужны для профилактики или лечения бактериальных инфекций, они обязательно должны быть использованы. Однако исследования показывают, что примерно в половине случаев антибиотики назначают не по показаниям или же неправильно их применяют (неадекватная доза, кратность введения, длительность курса терапии). Это не только не помогает пациенту, но и приносит вред ему и многим другим больным, которые в дальнейшем будут инфицированы штаммами возбудителей, сформировавшими устойчивость вследствие безграмотных действий врача или самолечения. Таким образом, неоправданно широкое и нерациональное использование антибиотиков в клинической практике является одной из ключевых причин роста устойчивости микроорганизмов. Кроме того, антибиотики широко применяются в ветеринарии с целью профилактики и лечения заболеваний у животных, а также в животноводстве в качестве стимуляторов роста.

Формировать устойчивость к антибиотикам микроорганизмы стали практически сразу после их внедрения в клиническую практику. Об этом явлении и его угрозе говорил еще А. Флеминг, открывший пенициллин. Сегодня частота инфекций, вызванных резистентными возбудителями, уже очень высока и продолжает расти. Более того, многие штаммы возбудителей приобрели устойчивость сразу к нескольким классам антибиотиков и получили название полирезистентных патогенов. В настоящее время полирезистентность определяется как отсутствие чувствительности микроорганизма в отношении как минимум одного препарата в трех и более классах противомикробных лекарственных средств.

Однажды сформированный тем или иным патогеном механизм устойчивости быстро распространяется не только внутри вида, но и среди других видов и семейств микроорганизмов. Кроме того, в настоящее время наблюдается стремительное трансконтинентальное распространение антибиотикорезистентности. Так, впервые обнаруженные в Израиле штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазу, вскоре были зарегистрированы в США и Колумбии (Navon-Venezia S. et al., 2009; Lopez J.A. et al., 2011).

До недавнего времени штаммы патогенов, продуцирующие металло-β-лактамазы, содержащие цинк в качестве кофактора, определялись относительно редко. Один из новых ферментов этой группы — NDM-1 (New Delhi metallo-β-lactamase) — был впервые обнаружен в 2008 г. в Швеции у пациента, недавно прибывшего из Индии, где он обращался за медицинскими услугами. Грамотрицательные микроорганизмы, синтезирующие данный фермент, обладают устойчивостью к большинству антибиотиков, включая карбапенемы. Исключением являются колистин и тайгексиклин. Бактерии, продуцирующие этот фермент, часто называют *superbugs* (супербактерии). Вскоре после появления продуценты NDM-1 очень быстро распространились на индийском субконтиненте

(Индия, Пакистан), а также в ряде европейских стран и США, по всей видимости, преимущественно за счет медицинского туризма. Есть серьезные опасения, что распространение грамотрицательных NDM-1-продуцентов может повторить ситуацию с метициллин-устойчивым стафилококком (MRSA), который в начале 1980-х годов определялся лишь в единичных случаях, а сегодня его доля среди выявленных в условиях стационара штаммов *S. aureus* достигает уже 30-50%.

Лечение инфекций, вызванных устойчивыми возбудителями — настоящий вызов для врача. Когда применение антибиотиков первой и даже второй линии ограничено антибиотикорезистентностью или они недоступны, врач вынужден использовать другие препараты, которые могут быть более токсичными для пациента, более дорогими и менее эффективными. Но даже при наличии эффективных альтернативных средств у больных с резистентными инфекциями, как показали исследования, гораздо выше риск летального исхода, длительность госпитализации, сроки выздоровления и частота осложнений.

В США ежегодно регистрируют около 2 млн случаев серьезных инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к одному или более антибиотикам, показанным для их терапии. Из них по крайней мере 23 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом.

Многие пациенты умирают при других заболеваниях из-за инфекционных осложнений, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями. Эффективная антибиотикотерапия инфекционных осложнений имеет решающее значение для так называемых уязвимых групп больных. Это лица, получающие химиотерапию по поводу рака и иммуносупрессивное лечение при системных заболеваниях, находящиеся на диализе в связи с терминальной почечной недостаточностью, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, трансплантацию органов и др.

Экономические аспекты антибиотикорезистентности: нам видна только вершина айсберга

Рост антибиотикорезистентности признан серьезной глобальной угрозой для человечества, однако усилия, направленные на решение этой проблемы, очевидно недостаточны. Почему так происходит?

По мнению ведущих экспертов в сфере экономики здравоохранения из Великобритании профессоров Richard Smith и Joanna Coast, одна из причин этого явления заключается в том, что борьба с антибиотикорезистентностью стала жертвой основной на доказательствах политики принятия решений в сфере здравоохранения. Согласно этой политике приоритет медицинских проблем определяется их экономическим бременем и экономической эффективностью доступных вмешательств. На сегодняшний день специалисты в сфере экономики здравоохранения не смогли убедительно показать, что устойчивость к антибиотикам обходится слишком дорого, чтобы стать одним из приоритетов политики здравоохранения.

Согласно исследованию, проведенному R. Smith и J. Coast, стоимость мероприятий по предупреждению антибиотикорезистентности в США составляет примерно 55 млрд долларов в год, в том числе 20 млрд долларов прямых медицинских расходов и 35 млрд долларов косвенных затрат, в частности потерянной производительности. Это немалая сумма, однако она

меньше, чем стоимость кардиоваскулярной патологии (380 млрд долларов), заболеваний опорно-двигательного аппарата (300 млрд долларов), рака (185 млрд долларов), диабета (145 млрд долларов) и ряда других медицинских проблем. При этом авторы подчеркивают, что в действительности затраты на предотвращение антибиотикорезистентности гораздо выше, чем показало их исследование. Дело в том, что далеко не все последствия антибиотикорезистентности очевидны и могут быть включены в расчет экономических затрат. Обычно не учитывается тот факт, что эффективность лечения многих других заболеваний и связанные с ними расходы напрямую зависят от эффективности антибактериальной терапии.

Современная система здравоохранения строилась в течение прошлого века на том основании, что инфекции можно успешно предотвращать и лечить с помощью противомикробных препаратов. Еще в 1968 г. руководство системы здравоохранения США смело заявило, что война против инфекционных болезней выиграна. Эта декларация, безусловно, была преждевременной — человечество столкнулось с проблемой антибиотикорезистентности. В настоящее время существуют обоснованные опасения, что эту войну в конечном итоге человечество может даже проиграть. Эксперты предупреждают, что мы можем вернуться в доантибиотическую эру, когда человек был практически безоружен перед инфекционными заболеваниями. Но R. Smith и J. Coast в своем обзоре подчеркивают, что это предупреждение звучит даже оптимистично. Под угрозой будут поставлены многие другие достижения современной медицины, ведь антибиотики интегрированы практически во все ее области в качестве профилактического и терапевтического средства, стали ключевым фактором в обеспечении общего состояния здоровья людей от рождения до старости. Будут ли так же эффективны и безопасны хирургические вмешательства, если у нас не останется эффективных антибиотиков? Безусловно, нет. Каким будет прогноз у пациентов с раком, у которых повышен риск инфекционных осложнений? Вероятно, еще более неблагоприятным. Если не останется эффективных антибиотиков для профилактики и лечения госпитальных инфекций, систему здравоохранения придется полностью перестраивать.

Поэтому важно понимать, что затраты на предупреждение антибиотикорезистентности не ограничиваются только лечением первичных инфекций, например острого фарингита или пневмонии, и связанными с ними расходами. Это лишь вершина айсберга. Устойчивость к антибактериальным препаратам — это проблема не только в лечении инфекционных заболеваний, это также сложная задача хирургии, ортопедии, онкологии, других отраслей медицины и системы здравоохранения в целом.

ESKAPE: «ускользающие» патогены бросают вызов человечеству

Если устойчивые микроорганизмы — это серьезная медико-социальная проблема, то мультирезистентные патогены можно смело назвать глобальной катастрофой. Группа наиболее проблемных мультирезистентных возбудителей, вызывающих в настоящее время большинство случаев госпитальных инфекций в мире, но при этом эффективно ускользающих от действия практически всех антибактериальных препаратов, получила название ESKAPE. Эта аббревиатура образована из

первых букв названий наиболее актуальных мультирезистентных микроорганизмов и созвучна с английским словом escape («ускользнуть»), которое четко характеризует эти возбудители. Группа ESKAPE изначально включила такие патогены: *Enterococcus faecium* (штаммы, резистентные к ванкомицину, VRE), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* (штаммы-продуценты бета-лактамаз расширенного спектра, ESBL), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Сейчас этот перечень несколько шире и охватывает ряд других мультирезистентных возбудителей.

Проблема инфекций, вызванных ESKAPE-патогенами, чрезвычайно актуальна во всем мире. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, от MRSA-инфекций в стационарах ежегодно умирает больше пациентов, чем от ВИЧ/СПИДа и туберкулеза вместе взятых. Jones et al. (2001) показали, что более 50% случаев госпитальных инфекций вызваны мультирезистентными штаммами *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *E. coli*. Но наибольшая опасность заключается не в распространенности этих возбудителей, а в том, что при этих инфекциях крайне ограничены терапевтические возможности. В ряде случаев клиницисты даже вынуждены прибегать к назначению очень старых препаратов, например колистина, от которых ранее медицина уже отказалась из-за высокой токсичности и в отношении которых отсутствуют надежные данные по оптимальной дозе, кратности, длительности применения и т.д. Результатом отсутствия или недоступности эффективных средств лечения при инфекциях, вызванных ESKAPE-патогенами, становится очень высокая частота осложнений и смертность.

VRE. Энтерококки (*E. faecium* и *E. faecalis*) чаще всего вызывают инфекции мочевыводящих путей, хирургические раневые инфекции и сепсис. По данным CDC, в США ежегодно регистрируется примерно 66 тыс. случаев госпитальных инфекций, вызванных энтерококками. Часть штаммов этих микроорганизмов устойчивы даже к ванкомицину, который является антибиотиком глубокого резерва, после чего средств для лечения практически не остается. Доля VRE среди энтерококков стремительно растет и сегодня в группе изолятов *E. faecium* уже достигает 60%. В США каждый год регистрируется около 20 тыс. случаев VRE-инфекций и 1300 случаев смерти от них.

MRSA. Стафилококки вызывают широкий спектр заболеваний — от инфекций кожи и мягких тканей до пневмонии и сепсиса, нередко приводящих к летальному исходу. *S. aureus*, включая MRSA, является одной из наиболее частых причин госпитальных инфекций. Штаммы MRSA устойчивы не только к метициллину, но и к многим другим бета-лактамам, включая цефалоспорины. В США в 2011 г. был зафиксирован 80 461 случай тяжелых MRSA-инфекций и 11 285 случаев смерти от них. Количество более легких MRSA-инфекций многократно больше.

VRSA. (ванкомициноустойчивый стафилококк) К счастью, частота выявления ванкомицинрезистентных штаммов *S. aureus* пока не велика, в настоящее время имеются сообщения о единичных случаях в разных странах. Однако лечение таких инфекций, несомненно, еще более проблематично, чем в случае MRSA. Факторами риска VRSA-инфекции являются: присутствие в анамнезе инфекций либо колонизации MRSA или энтерококками; наличие сахарного диабета, хронических язв кожи; применение ванкомицина в анамнезе.

K. pneumoniae и E. coli, продуцирующие ESBL. Бета-лактамазы расширенного спектра — это ферменты, которые помогают микроорганизмам противостоять воздействию широкого круга антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда. Частота и тяжесть инфекций, вызванных грамотрицательными ESBL-продуцентами, прежде всего *K. pneumoniae* и *E. coli*, продолжают неуклонно расти. Увеличивается также количество микроорганизмов-продуцентов ESBL и перечень ферментов, которые они вырабатывают. В США из регистрируемых ежегодно 140 тыс. инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, 26 тыс. приходится на заболевания, обусловленные резистентными штаммами. Примерно 1700 пациентов каждый год умирает от них. Исследование M.J. Schwaber et al. (2006) показало, что инфекции кровотока, вызванные ESBL-продуцентами, являются независимым предиктором повышения смертности, увеличения длительности пребывания в стационаре, задержки назначения адекватной антимикробной терапии и увеличения затрат на госпитализацию. Метаанализ 16 исследований, проведенных в период с 1996 по 2003 год, подтвердил, что инфекции кровотока, обусловленные ESBL-продуцентами, ассоциируются с задержкой назначения эффективной терапии и повышением смертности (M.J. Schwaber et al., 2006). По данным CDC, смертность пациентов с инфекциями кровотока, вызванными ESBL-энтеробактериями, на 57% выше по сравнению с инфекциями кровотока, обусловленными штаммами, которые не продуцируют β-лактамазы. В случае инфекций кровотока, вызванных ESBL-продуцентами, антибиотиками выбора или вернее препаратами последней линии являются карбапенемы, однако их широкое применение способствует росту резистентности к ним возбудителей. Что касается экономического аспекта, то согласно данным CDC один случай инфекции кровотока, обусловленной ESBL-продуцентами из семейства *Enterobacteriaceae*, повышает расходы на лечение более чем на 40 тыс. долларов.

K. pneumoniae и E. coli, устойчивые к карбапенемам. Некоторые штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* устойчивы практически ко всем антибиотикам, включая карбапенемы. В США частота инфекций, вызванных карбапенемостойчивыми штаммами *K. pneumoniae*, достигает 9 тыс. случаев в год. *E. coli* — 1400. Эти инфекции в США уносят примерно 600 жизней ежегодно. Лечение их крайне затруднительно, поэтому примерно половина госпитализированных пациентов

с инфекциями кровотока, вызванными карбапенем-устойчивыми *Enterobacteriaceae*, умирает.

Enterobacter. Многие штаммы *Enterobacter* spp. обладают множественной устойчивостью к антибиотикам, способны продуцировать ESBL и карбапенемазы. Инфекции, вызванные *Enterobacter*, особенно инфекции кровотока, характеризуются очень высокими показателями частоты осложнений и смертности. Обычно только колистин и тайгециклин активны в отношении этих патогенов.

Acinetobacter. Этот микроорганизм является одной из частых причин развития пневмонии и сепсиса у пациентов в критическом состоянии. В целом около 2% случаев госпитальных инфекций, согласно отчету CDC, вызваны *Acinetobacter*, однако наиболее часто они поражают пациентов, находящихся на механической вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии, у которых *Acinetobacter* отвечает примерно за 7% нозокомиальных инфекций. К сожалению, значительными темпами растет распространенность мультирезистентных штаммов *A. baumannii*, устойчивых в том числе к карбапенемам. Сегодня доля мультирезистентных штаммов среди всех изолятов *Acinetobacter* уже превышает 60%. Так, в США из ежегодно регистрируемых 12 тыс. инфекций, вызванных *Acinetobacter*, примерно 7300 случаев приходится на резистентные штаммы с более чем 500 летальными исходами.

Синегнойная палочка. Устойчивость *P. aeruginosa* к фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам и неуклонный рост распространенности таких мультирезистентных штаммов является еще одним серьезным вызовом для современной медицины. В таких случаях обычно применяют полимиксин, характеризующийся достаточно высокой токсичностью, хотя недавно появились данные о штаммах, устойчивых к полимиксину.

Терапия инфекций, вызванных мультирезистентными возбудителями: сложно, но пока возможно

Темпы создания новых антибиотиков значительно уступают росту резистентности возбудителей, что с каждым годом все больше ограничивает возможности клиницистов в лечении инфекций, вызванных полирезистентными патогенами. За последние 30 лет всего лишь несколько новых классов антибиотиков было введено в клиническую практику, но и к ним продолжает формироваться устойчивость возбудителей. Ситуация будет еще больше усугубляться в связи с тем, что в последнее время фармацевтическая промышленность сократила программы по созданию новых противомикробных препаратов, особенно антибиотиков с новыми механизмами действия, прежде всего из-за снижения доходов от таких разработок и стремительного роста антибиотикорезистентности.

Сегодня в большинстве случаев тяжелых инфекций, при которых подозревается наличие мультирезистентных бактерий, используются карбапенемы. Их называют препаратами глубокого резерва, последней линии терапии и даже «антибиотиками спасения». Но, к сожалению, недавнее появление карбапенемрезистентных патогенов серьезно угрожает будущему и этого класса противомикробных средств.

К счастью, в арсенале врачей сегодня еще есть несколько препаратов, которые эффективны при инфекциях, вызванных мультирезистентными микроорганизмами, в том числе устойчивыми к карбапенемам. Речь идет о таких антибиотиках, как линезолид, тайгециклин, цефтаролин, даптомицин и некоторых других.

Линезолид — синтетический оксазолидин, активный в отношении грамположительных бактерий, которые устойчивы к другим антибиотикам, прежде всего MRSA и VRSA. Этот антибиотик ингибирует синтез протеинов бактериями, связываясь с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы и предотвращая образование иницирующего комплекса. Резистентность микроорганизмов к линезолиду встречается редко. При приеме внутрь данный препарат обладает практически 100% биодоступностью, что позволяет плавно переходить, при клинических показаниях, от внутривенной к пероральной терапии. Линезолид одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения инфекций кожи и мягких тканей и госпитальной пневмонии, обусловленных MRSA.

Американское общество по изучению инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) рекомендует применять линезолид в следующих клинических ситуациях:

- в пероральной форме для лечения внебольничных инфекций кожи и мягких тканей у амбулаторных пациентов с целью эмпирического покрытия MRSA (уровень доказательств А-II);
- перорально или внутривенно для терапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей (глубокие инфекции мягких тканей, хирургические/травматические инфицированные раны, большие абсцессы, целлюлит, инфицированные язвы и ожоги) у госпитализированных больных в дополнение

ЗИВОКС (линезолид)

таблетки, покрытые оболочкой, по 600 мг № 10; раствор для инфузии по 2 мг/1 мл, инфузионные пакеты по 300 мл №1.



ТИГАЦИЛ (тайгециклин)

по 50 мг в стеклянном флаконе, закрытом пробкой, по 10 флаконов в пачке из картона.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания к применению. Лечение инфекций, вызванных чувствительными аэробными или аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, которые сопровождаются бактериемией, такие как: нозокомиальная пневмония, внегоспитальная пневмония, инфекция кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **Способ применения и дозы:** Зивокс взрослым и детям от 12 лет назначают по 600 мг каждые 12 часов. Длительность внутривенной инфузии 30-120 мин. Детям в/в применяют с первых дней жизни. Таблетки назначают детям старше 5 лет. Дозировки для детей указаны в инструкции по применению. В случае перевода пациента с парентеральной формы лечения на пероральную нет необходимости в подборе дозы, поскольку биодоступность линезолида при пероральном приеме составляет почти 100%. **Противопоказания:** гиперчувствительность к линезолиду или другим компонентам препарата. Не должен применяться у пациентов, принимающих или принимавших в предшествующие 2 нед ингибиторы MAO. **Побочные эффекты:** кандидоз или грибковые инфекции, головная боль, переверсия вкуса, диарея, тошнота, рвота, изменения в биохимическом, клиническом анализе крови (подробнее см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата). **Особенности применения:** обратимая миелосупрессия, выраженность которой зависит от дозы препарата и продолжительности лечения. Псевдомембранозный колит разной степени тяжести может развиваться на фоне применения большинства антибактериальных препаратов, включая линезолид. В период беременности Зивокс следует назначать только по абсолютным показаниям, в случае, если потенциальная польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. С осторожностью назначать женщинам, кормящим грудью. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Зивокс раствор для инфузий совместим с такими растворами: 5% раствор декстрозы, 0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингера лактатный для инъекций. Линезолид является слабым обратным неселективным ингибитором моноаминоксидазы (MAO), поэтому у некоторых пациентов препарат может вызвать умеренное усиление прессорного действия псевдоэфедрина гидрохлорида и фенилпропаноламина гидрохлорида. **Фармакологические свойства:** Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериальных клетках: он связывается с бактериальными рибосомами и предупреждает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед употреблением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/1969/01/01 и UA/1969/02/01 от 21.09.2009 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer H.C.P. Corporation» в Украине: 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания к применению. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей за исключением инфекций диабетической стопы. Осложненные инфекции брюшной полости. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата, а также к другим препаратам тетрациклинового ряда. **Способ применения и дозы.** Начальная рекомендуемая доза составляет 100 мг, в дальнейшем применяют по 50 мг каждые 12 часов в течение 5-14 дней. Продолжительность лечения должна зависеть от тяжести заболевания, локализации инфекции и клинического ответа больного. Тигацил вводят внутривенно в течение 30-60 мин. Приготовленный раствор следует использовать немедленно. **Побочные реакции.** Чаще всего наблюдались такие предельные побочные реакции, как тошнота (20%) и рвота (14%), абсцессы, инфекции, пневмония, удлинение активированного частичного тромбопластинного времени, удлинение протромбинового времени (ПТВ), гипогликемия, головокружение, флебиты, диарея, боль в животе, диспепсия, анорексия, повышение уровня АсАТ, АЛАТ, гипербилирубинемия, зуд, сыпь, головная боль, повышение уровня аммиака, азота мочевины в крови, псевдомембранозный колит. **Особенности применения.** Пациентам с нарушением функции почек и больным, находящимся на гемодиализе, пациентам с легкими или умеренными нарушениями печени, больным пожилого возраста коррекция дозы не нужна. Для контроля за состоянием пациентов, которые применяют тайгециклин вместе с антикоагулянтами, следует использовать тест для определения ПТВ или другой подобный тест для определения параметров коагуляции. Не рекомендуется использовать Тигацил детям. Тайгециклин не следует применять беременным, кроме случаев крайней необходимости, когда польза для матери превышает риск для плода/ребенка. При применении Тигацила у женщин, кормящих грудью, следует проявлять осторожность и оценить возможность прекращения кормления грудным молоком. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** При одновременном применении тайгециклина с антикоагулянтами следует тщательно контролировать состояние пациентов, используя соответствующие тесты для определения коагуляции. Варфарин не влияет на фармакокинетический профиль тайгециклина. Ожидается, что на клиренс тайгециклина не влияют ингибиторы или индукторы изоферма CYP450. При одновременном применении тайгециклина с дигоксином нет необходимости в корректировке дозы. При исследованиях in vitro не выявлено антагонизма между тайгециклином и антибиотиками других классов, которые часто применяют в терапии. Одновременное применение антибиотиков с пероральными контрацептивами может снизить эффективность контрацептивов. Нельзя вводить одновременно с Тигацилом через один и тот же Y-образный катетер: амфотерицин В, лигандный комплекс амфотерицина В, диазепам, эзомепразол, омега-3 и растворы для внутривенного введения, которые могут привести к увеличению значения pH более 7. Тигацил не следует смешивать с другими лекарственными средствами, для которых не была доказана совместимость с тайгециклином. **Фармакологические свойства.** Тайгециклин — антибиотик глицициллинового ряда, ингибирует трансляцию белка в бактериальном пути присоединения к рибосомной субъединице 30S и блокирует входа молекулы амино-ацил-tRNA в сайт A рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в нарастающие пептидные цепи. В целом считают, что тайгециклину присуще бактериостатическое действие. **Категория отпуска.** По рецепту.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины UA/12347/01/O1 от 26.07.2012.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer H.C.P. Corporation» в Украине: 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50.

Продолжение на стр. 26.

Антибиотикотерапія інфекційних захворювань: велике прошле, смутне настояще, тривожне майбутнє

Продовження. Начало на стр. 24.

к хирургической санации и антибиотикам широкого спектра с целью эмпирического покрытия MRSA до получения результатов бактериологического исследования (уровень доказательств А-I);

- перорально или внутривенно для лечения инфекций кожи и мягких тканей у госпитализированных пациентов детского возраста (уровень доказательств А-II);

- перорально или внутривенно для терапии госпитальной или внебольничной пневмонии, вызванной MRSA, в течение 7-21 дня в зависимости от тяжести инфекции (уровень доказательств А-II);

- перорально или внутривенно для лечения MRSA-пневмонии у детей (уровень доказательств А-II).

Тайгекцилин – еще одно мощное противомикробное средство, активное в отношении мультирезистентных патогенов. Это глицилциклиновый антибиотик широкого спектра действия, показавший в исследованиях *in vitro* высокую активность в отношении многочисленных грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Сегодня тайгекцилин одобрен в США и Европе для лечения больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и осложненными интраабдоминальными инфекциями. Этот антибиотик имеет большой объем распределения, создавая высокие концентрации в тканях (очаге инфекции) и достаточно низкую концентрацию в сыворотке крови.

Борьба с антибиотикорезистентностью: игра на опережение

Понимая всю серьезность ситуации с ростом антибиотикорезистентности возбудителей инфекций, авторитетные международные организации разрабатывают и внедряют программы, направленные на борьбу с этой проблемой.

Десять лет назад IDSA инициировала кампанию, получившую название «Bad Bugs, No Drugs» («Скверные бактерии, от которых нет лекарств»). В своем докладе 2004 г. эксперты IDSA сообщили, что среди 89 новых лекарств, одобренных

FDA, нет ни одного антибиотика. Кампания «Bad Bugs, No Drugs» призывает научно-исследовательские центры и фармацевтические кампании к возобновлению программ по разработке новых антибиотиков и к тесному сотрудничеству между учеными, фармацевтической промышленностью и правительственными организациями.

CDC США также внедрил программу борьбы с антибиотикорезистентностью, включившую четыре группы мероприятий:

- профилактику инфекций и предотвращение распространения резистентности;
- мониторинг резистентности;
- рациональное использование имеющихся антибиотиков;
- содействие созданию новых антибиотиков и разработке новых диагностических тестов по выявлению резистентных возбудителей.

Профилактика инфекций является основным механизмом сокращения потребления антибиотиков (которые пришлось бы принимать в случае развития заболевания) и, следовательно, замедления темпа роста устойчивости возбудителей. Существует ряд эффективных методов профилактики инфекционных заболеваний: иммунизация, правильная обработка пищи, соблюдение санитарно-гигиенических требований в быту и в лечебных учреждениях.

Важным мероприятием в борьбе с ростом антибиотикорезистентности является ее мониторинг. Информация об устойчивых к антибиотикам возбудителях, причинах развития вызванных ими инфекций и специфических факторах риска инфицирования резистентными патогенами помогает экспертам разрабатывать эффективные стратегии предупреждения развития таких инфекций и распространения резистентных бактерий.

Пожалуй, самым важным мероприятием, способным предотвратить селекцию и существенно замедлить распространение устойчивых к антибиотикам возбудителей, является рациональное использование уже имеющихся антибиотиков. Клиницистам следует более взвешенно подходить к решению вопроса о назначении антибиотиков в тех или иных ситуациях, а также четко придерживаться рекомендаций относительно выбора препаратов, формы введения, кратности приема,

дозы, длительности терапии. В ветеринарии, как и в сфере здравоохранения человека, следует стремиться к рациональному использованию противомикробных средств. В то же время практика использования антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве должна быть полностью ликвидирована, как порочная и крайне опасная.

И наконец, важным шагом является содействие созданию новых антибиотиков и разработке новых диагностических тестов для выявления резистентных возбудителей. Приобретение устойчивости к антибиотикам – неотъемлемая часть эволюции бактерий, и это явление невозможно полностью уничтожить. Поэтому человечество всегда будет нуждаться в новых антибиотиках, эффективных в отношении резистентных бактерий, а также новых диагностических тестах для мониторинга резистентности.

Література

1. The true cost of antimicrobial resistance. R. Smith, J. Coast. BMJ 2013; 346: f1493.
2. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: are you ready for the challenge? D. Curcio. Curr Clin Pharmacol. 2014 Feb; 9(1): 27-38.
3. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. C. Liu, A. Bayer et al. Clin Infect Dis. 2011 Aug 1; 53(3): 319.
4. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? A.D. Harris, J.C. McGregor, J.P. Furuno. Clin Infect Dis. 2006 Sep 1; 43 Suppl 2: S57-61.
5. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. H.W. Boucher, G.H. Talbot et al. Clin Infect Dis. 2009 Jan 1; 48(1): 1-12.
6. A paradigm shift in drug development for treatment of rare multidrug-resistant gram-negative pathogens. D. Alemany, J. Quinn et al. Clin Infect Dis. 2012 Aug; 55(4): 562-7.
7. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/.

Підготував Вячеслав Килимчук

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

WUKYGO314008



Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Архів з 2003 року