

Рациональная антибиотикотерапия: пути достижения цели

В настоящее время антибиотикорезистентность и нерациональное применение противомикробных препаратов стали глобальными медицинскими проблемами. Система здравоохранения каждого государства частично несет ответственность за возрастающие показатели устойчивости патогенов.

28 апреля в г. Киеве при поддержке Ассоциации химиотерапевтов Украины, президентом которой является академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко, состоялось заседание комиссии по контролю рационального использования антибактериальных и противовирусных препаратов в Украине. В нем приняли участие ведущие украинские специалисты в области диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей и взрослых.

Темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации назначения антибиотиков при респираторных инфекциях.

Решение проблемы антибиотикорезистентности и нерациональной антибиотикотерапии не может быть односторонним и требует комплексного подхода. Действия, направленные на устранение сопряженных с этим трудностей, следует предпринимать как на государственном уровне, так и на уровне экспертных комиссий, региональных медицинских центров и отдельных медицинских учреждений.



Открывая заседание комиссии, вице-президент Ассоциации химиотерапевтов Украины, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Александр Ярославович Дзюблик сообщил о существующих в Украине тенденциях касательно антибиотикорезистентности респираторных патогенов. Для применения в амбулаторной практике рекомендуют 3 основных класса противомикробных препаратов — β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. Большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняет свою активность в отношении основных микроорганизмов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Общезвестная проблема — повышение устойчивости к пенициллину и макролидам. В Украине профиль резистентности основных респираторных патогенов был изучен в ходе исследования SOAR, в России — в многоцентровых проспективных испытаниях ПеГАС-I-III. Частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 12%. В то же время у пневмококка сохраняется практически 100% чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату. По данным проспективных исследований ПеГАС, частота штаммов *S. ruogenes*, устойчивых к препарату, составляет не более 1,2%. Учитывая данные о состоянии резистентности в Украине, в современных условиях соблюдение и выполнение существующих стандартов лечения являются обязательными: при лечении респираторных инфекций у пациентов без осложнений и применения антибиотиков в анамнезе препаратами выбора должны быть амоксициллин или макролиды; у пациентов, принимавших антибиотики в течение 3 последних месяцев и/или имеющих сопутствующие заболевания, — защищенные аминопенициллины. К сожалению, врачи не всегда проводят предварительную оценку результативности антибактериальной терапии. При неэффективности стартового лечения клиницисты вынуждены использовать альтернативные антибактериальные препараты, которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности. Рациональное применение антибактериальных препаратов предполагает учет спектра активности лекарств

и профиль антибиотикорезистентности основных патогенов.



В докладе заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук, профессора Юрия Михайловича Мостового речь шла

еще об одной из важных причин нерациональной антибиотикотерапии, типичных для Украины, — безрецептурной продаже противомикробных препаратов. Нередко пациенты с проявлениями острого респираторного заболевания обращаются не к врачу, а сразу идут в аптеку. Каждый провизор знает о недопустимости безрецептурной продажи психотропных средств, однако относительно антибиотиков такой настороженности нет. Для решения данной проблемы необходимо правильно разделить ответственность между пациентом, фармацевтом и врачом. Для этого необходима более широкая просветительская работа, направленная на пациента: повышение информированности об инфекционных заболеваниях и методах их лечения, активное обучение основам рационального использования антибиотиков под контролем врача.

Также для преодоления данной проблемы в нашей стране есть и юридические возможности. Так, обеспечение выполнения приказа МЗ Украины от 06.05.2014 г. № 303 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» позволит регулировать безрецептурную продажу данной группы препаратов. К сожалению, несмотря на то что приказ существует уже больше года, его выполнение в настоящее время контролируется недостаточно.

Другой актуальной для Украины проблемой, которую поднял Ю.М. Мостовой, является распространенность генериков. Само по себе наличие генериков не считается негативным явлением, однако эффективность некоторых препаратов (в т. ч. зарубежных производителей) может быть поставлена под сомнение. В последнее время врачи стали активнее заполнять регистрационные карты с указанием информации о неэффективности некоторых генерических препаратов и возникновении необходимости повышения их дозы. Назначая антибиотик, врач должен учитывать параметры качества, которые всегда влияют на эффективность. Антибактериальные препараты, производимые по современным технологиям, например антибиотики в форме диспергируемых таблеток Солютаб, имеют хорошие фармакокинетические свойства, что позволяет увеличить биодоступность действующих веществ и достичь быстрого клинического эффекта. Например, амоксициллин в форме Солютаб имеет биодоступность 93%, что почти соответствует аналогичному показателю при инъекционном введении. Кроме того, антибиотики в форме диспергируемых таблеток Солютаб благодаря низкой остаточной концентрации действующего вещества в кишечнике характеризуются значительным уменьшением

частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

7 июля 2012 г. на основании приказа МЗ Украины и НАМН Украины № 42/500 был создан Научный центр по мониторингу антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих неспецифические инфекционные заболевания органов дыхания, руководителем которого является академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко. Эта организация, вероятно, способна приостановить поступление недостаточно качественных импортных генерических препаратов на фармацевтический рынок Украины. В задачи центра входят:

- проведение и координация научных исследований в области антибиотикорезистентности респираторных патогенов;
- сбор и анализ информации по чувствительности патогенов;
- планирование и согласование с МЗ Украины и НАМН Украины мероприятий по предотвращению распространения резистентных штаммов;
- сотрудничество с международными организациями.

Одним из важных условий рационального использования антибиотиков все докладчики назвали соблюдение протоколов лечения респираторных инфекций. Использование государственных рекомендаций при лечении заболеваний — весомый барьер на пути распространения резистентности. В Украине также разработаны согласительные документы, которые регулируют применение антибиотиков при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей.

□ В пульмонологии:

- приказ МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»;
- клинические рекомендации «Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія» (г. Киев, 2012).

□ В оториноларингологии:

- приказ МЗ Украины от 24.03.2009 г. № 181 «Про затвердження протоколів медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія».

□ В педиатрии:

- приказ МЗ Украины от 13.01.2015 г. № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією».

К препаратам первой линии для лечения инфекций дыхательных путей, согласно большинству рекомендаций, относятся амоксициллин и макролиды. Традиционно макролиды используют как антибиотики для лечения инфекций, вызванных атипичными возбудителями. Однако данные антибактериальные препараты активны в отношении не только внутриклеточных микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*), но и других клинически значимых респираторных патогенов — *S. pneumoniae*. Макролиды используют при лечении внебольничной пневмонии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с β-лактамами. В последние годы зафиксирован значительный рост резистентности к азитромицину и кларитромицину. Резистентность к джозамицину, напротив, значительно не увеличилась. Так, результаты исследования ПеГАС-III

показали, что джозамицин обладает максимальной среди всех макролидов активностью относительно *S. pneumoniae*.

Несоблюдение этих глобальных протоколов по лечению инфекционных заболеваний приводит к нерациональной антибиотикотерапии и повышению резистентности. В задачи региональных специалистов входит внедрение этих протоколов в клиническую практику. Следует отметить, что за последние десятилетия степень соответствия назначений протоколам в Украине существенно повысилась. Четкое выполнение этих положений является обязанностью каждого врача. Ответственность за это должны нести непосредственные руководители на местах. Для этого необходимо ввести мониторинг амбулаторных карт пациентов с назначением антибиотикотерапии при респираторных инфекциях.



В докладе профессора ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Алексеевны Перцевой была освещена

проблема лечения инфекций дыхательных путей у беременных.

Особенности антибиотикотерапии связаны с физиологическими изменениями в период гестации. Так, в организме беременной отмечаются увеличение объема циркулирующей крови, усиление почечного кровотока, что ведет к относительной гипоальбуминемии и уменьшению связывания антибиотиков; снижение тонуса и замедление моторики пищеварительного канала; снижение кислотности желудочного сока и увеличение щелочности содержимого тонкой кишки, что может частично разрушать медикаменты и ухудшать их всасывание; активизация метаболизма в печени, что приводит к ускоренной биотрансформации антибиотиков; с увеличением срока беременности возрастает трансплацентарное проникновение препаратов. Эти особенности фармакокинетики могут приводить к снижению концентрации антибиотика в плазме беременной по сравнению с таковой у небеременной женщины, в связи с чем требуются более тщательный контроль и оценка эффективности препаратов при назначении их в среднетерапевтических дозах, в ряде случаев — увеличение кратности введения либо повышение суточной дозы. Необходимо также учитывать критерии безопасности для женщины и плода с учетом возможного эмбрио- и фетотоксического воздействия препарата. Врач несет огромную ответственность за две жизни — матери и плода — и ограниченные возможности, поскольку не все классы антибактериальных препаратов можно назначать беременным. Поэтому рациональный выбор антибиотика у беременных очень актуален. При внебольничной пневмонии у беременных без экстрагенитальной патологии при отсутствии приема антибиотиков в анамнезе в течение 3 последних месяцев препаратами выбора являются амоксициллин и макролиды (например, джозамицин). При наличии любой экстрагенитальной патологии и/или

приема антибиотиков в течение последних 3 месяцев лечение у беременных нужно начинать с защищенных ингибиторами β-лактамаз амоксициллинов (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспоринов II и III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) либо с макролидов, вводимых парентерально. При среднетяжелом течении пневмонии назначают комбинацию β-лактамажного антибиотика и макролида. Вопрос о необходимости применения противовирусных препаратов решает консилиум врачей с учетом жизненных показаний. При назначении терапии должно быть получено письменное информированное согласие пациентки на лечение.



Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Оториноларингология», заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального

медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Василий Иванович Попович осветил вопросы антибактериальной терапии острого бактериального риносинусита с точки зрения стандартизации медицинской помощи.

Он напомнил, что стандарты клинической практики – это систематизированные общие положения, которые помогают врачам и пациентам принимать обоснованные решения по выбору методов лечения в конкретных клинических случаях. Документальным воплощением этих стандартов в нашей стране должны стать унифицированные клинические протоколы, в частности Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской

помощи «Острый риносинусит у взрослых и детей».

Согласно международным рекомендациям, в большинстве случаев у амбулаторных больных с острым бактериальным риносинуситом можно эффективно использовать пероральные антибактериальные препараты, многие из которых по параметрам биодоступности сопоставимы с инъекционными. Парентерально антибиотики следует вводить только в тех случаях, когда пациент не может принимать препараты per os (например, в связи с нарушением сознания, глотания, всасывания в желудочно-кишечном тракте). В настоящее время производители предлагают широкий спектр таблетированных форм антибиотиков, которые демонстрируют те или иные преимущества. Например, амоксициллин/клавуланат в форме диспергируемой таблетки Флемоклав Солютаб обеспечивает высокую биодоступность, которая сопоставима с инъекционной, характеризуется минимальным колебанием всасывания и уменьшенной остаточной концентрацией антибиотика в кишечнике, что минимизирует вероятность развития антибиотикассоциированной диареи.



Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Педиатрия», заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна

Бекетова также подчеркнула важность правильного использования антибиотиков в педиатрии. Избежать проблемы резистентности антибиотиков в будущем поможет рациональный выбор антибиотикотерапии для самых маленьких пациентов. Ведь антибиотики – это единственный

класс лекарственных средств, активность которых снижается со временем. Выбирая антибактериальную терапию, необходимо соблюдать принцип разумной достаточности.

Эти критерии в полной мере описывают современные требования к проведению рациональной антибиотикотерапии в педиатрии.

1. Антибактериальные препараты необходимо назначать в соответствии с национальными стандартами лечения.

2. Антибиотик должен быть активен в отношении наиболее вероятных и опасных возбудителей респираторных инфекций.

3. Препараты этой группы следует принимать в адекватных дозировках, соответствующих возрасту.

4. Выбор антибиотика должен осуществляться в соответствии с данными о локальной чувствительности возбудителей.

5. Начало антибиотикотерапии должно быть своевременным: антибиотики не следует

назначать при вирусных заболеваниях, однако при бактериальной инфекции их необходимо применять с первых дней. Оценку результативности антибактериальной терапии следует проводить через 48-72 ч с момента ее начала.

Следует отметить, что именно лечащий врач несет ответственность за назначенное лечение, а одним из способов снижения риска клинических неудач является четкое соблюдение принципов рациональной антибиотикотерапии.

Разработка и внедрение образовательных программ для врачей общей практики, посвященных рациональной антибиотикотерапии, создание и популяризация обучающих online-программ позволят закрепить полученные знания и трансформировать их в навыки решения сложных клинических задач.

Участники заседания подчеркнули важность проведения таких рабочих групп в разных городах Украины. Участие ведущих специалистов в регионах позволит донести актуальность вопросов относительно рационального использования антибиотиков и определить дальнейшие действия по улучшению ситуации:

- обеспечить выполнение приказа МЗ Украины от 06.05.2014 г. № 303 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів»;
- повысить требования к регистрации генерических препаратов (приказ МЗ Украины от 04.01.2013 г. № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів»);
- обеспечить мониторинг данных о локальной резистентности наиболее значимых респираторных патогенов на постоянной основе;
- проводить регулярный пересмотр стандартов оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях и стационаре (желательно широкое общественное обсуждение стандартов и протоколов ведения больных еще до окончательного их утверждения и публикации);
- обеспечить дальнейшее внедрение и контроль выполнения государственных согласительных документов, способных зафиксировать ситуацию благополучия относительно чувствительности к антибиотикам наиболее важных возбудителей заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Підготував **Ігорь Кравченко**



АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ ДАЙДЖЕСТ

Систематический обзор терапевтических подходов при сифилисе

Современные подходы к лечению сифилиса остаются предметом дискуссий, особенно в специфических группах населения, а оценка чувствительности к лечению, основанная на серологическом исследовании, продолжает вызывать трудности. **Целью** данного исследования было провести систематический обзор доказательной базы по применению пенициллина и непенициллиновым терапевтическим подходам при сифилисе, развитию серорезистентного состояния и особенностям лечения в специфических группах населения (у пациентов с нейросифилисом или ВИЧ-инфекцией).

Методы. Проведен поиск клинических исследований с января 1965 г. по июль 2014 г. Для определения качества исследований использовалась классификационная система Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA).

Результаты. В обзор вошли 102 публикации, которые включали РКИ, проспективные исследования и метаанализы. Доказательная база по применению пенициллина и использованию непенициллиновых терапевтических подходов включала более 11 тыс. участников. На ранней стадии сифилиса сообщалось о целесообразности назначения одной внутримышечной инъекции бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД. Эффективность терапии при этом составляет 90-100%. Целесообразность мультидозового подхода при лечении сифилиса на ранней стадии остается неопределенной, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов. Доказательная база по лечению сифилиса на поздних стадиях, в том числе при латентном течении заболевания, более ограничена. В ходе терапии наблюдается стабильное снижение титров в нетрепонемных тестах, однако значительное количество пациентов могут остаться серопозитивными. При раннем сифилисе серологический ответ на лечение должен наблюдаться через 6 мес, при латентном – через 12-24 мес терапии. Доказательная база по терапии сифилиса во время беременности и у ВИЧ-инфицированных пациентов ограничена, однако поддерживает применение пенициллина в качестве терапии первой линии.

Выводы. Несмотря на относительную ограниченность доказательной базы в пользу парентерального введения бензилпенициллина, данный подход является основой терапии сифилиса.

Clement M.E. et al. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014 Nov 12; 312 (18): 1905-1917. doi: 10.1001/jama.2014.13259.

Систематический обзор эффективности назначения антибиотиков в профилактике менингита у пациентов с переломами основания черепа

Переломы основания черепа являются предрасполагающим фактором к развитию менингита, что обусловлено вероятностью прямого контакта околоносовых синусов и носоглотки с центральной нервной системой. Наличие ликвореи также ассоциируется с повышенным риском менингита. Пациентам с переломами основания черепа в профилактических целях часто назначаются антибиотики, однако их роль в предотвращении менингита недостаточно изучена. **Целью** данного систематического обзора было оценить эффективность антибиотикопрофилактики (АБП) менингита у пациентов с переломами основания черепа.

Методы. В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивавшие результативность применения антибиотиков, плацебо и отсутствия терапии, а также нерандомизированные контролируемые испытания. Качество исследований оценивалось с помощью шкалы GRADE.

Результаты. В обзор вошли 5 РКИ, в которых приняли участие 208 пациентов. Выявлено также 17 нерандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых изучалась эффективность различных методов АБП при переломах основания черепа. В большинстве научных работ отмечалось недостаточное количество методологических данных. Менингит рассматривался в качестве первичной конечной точки во всех исследованиях. При оценке 5 РКИ не было выявлено существенных различий между терапевтическими и контрольными группами по таким показателям, как частота развития менингита, смертность от любых причин, смертность, обусловленная менингитом, и необходимость в хирургическом лечении у пациентов с ликвореей. Побочных эффектов антибиотикотерапии обнаружено не было. Однако в одном РКИ было отмечено замещение назофарингеальной флоры на потенциально более патогенную, резистентную к антибиотикам. В рамках систематического обзора были проведены субанализ эффективности профилактического назначения антибиотиков у пациентов с ликвореей и без таковой и метаанализ нерандомизированных контролируемых исследований (n=2168), результаты которых согласовывались с РКИ. Качество исследований оценивалось как умеренное.

Выводы. Доказательная база, полученная в РКИ, не поддерживает профилактическое назначение антибиотиков у пациентов с переломами основания черепа независимо от наличия или отсутствия ликвореи. В связи с высоким риском систематической ошибки результаты доступных в настоящее время исследований не позволяют определить эффективность АБП при переломах основания черепа.

Ratilal B.O. et al. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 Apr 28; 4: CD004884.

Підготував **Ігорь Кравченко**