

Антибиотикорезистентность — вызов XXI века: современные тенденции и пути решения

Проблема антибиотикорезистентности (АБР) крайне актуальна сегодня во всем мире. Рост устойчивости возбудителей к большинству групп современных антибактериальных препаратов (АБП) приводит к увеличению сроков стационарного лечения, заболеваемости и смертности, серьезно ограничивает возможности клиницистов в борьбе с бактериальными инфекциями, значительно повышает социальные и экономические издержки общества. Поэтому вопросы, касающиеся стратегии и тактики борьбы с АБР, всегда находятся в фокусе внимания специалистов.

12 июля в Киеве состоялась научно-практическая конференция «Международный телемост “Антимикробная резистентность — вызов XXI века. Современные тенденции и пути решения”», в которой приняли участие ведущие специалисты из разных стран мира.

О согласовании адекватной терапии с рациональным использованием АБП в лечении тяжелых инфекций рассказал глава отделения инфекционных болезней университетской клиники «Санта Мария Мизерикордия» профессор Маттео Баскетти (г. Удине, Италия).

— В современном мире социально-экономические издержки, связанные с АБР, чрезвычайно высоки. Например, по данным аналитики Rand Europe и КРМГ, в 2014 г. число смертей от инфекций, связанных с АБР, составило 700 тыс, что значительно превысило число летальных исходов от таких опасных инфекций, как: корь (130 тыс), холера (120 тыс) и столбняк (60 тыс), вместе взятых. Более того, эксперты считают, что если ситуация не изменится, то к 2050 году от последствий АБР ежегодно будут умирать 10 млн человек.

Следует отметить, что сейчас мы живем в постантибиотическую эру. Что это означает? В 2015 г. на Всемирной ассамблее здравоохранения ее Генеральный секретарь Маргарет Чен заявила, что мир сейчас входит в постантибиотическую эру, когда обычные инфекции могут стать смертельными, и призвала международное сообщество к немедленным действиям. При этом разработка новых антибиотиков (АБ) длится долгие годы, а мультирезистентность микроорганизмов к ним возникает быстро.

С другой стороны, потребление АБ в мире постоянно растет, даже несмотря на жесткие меры, предпринимаемые для ограничения этой тенденции в некоторых странах. По данным исследования E.Y. Klein и соавт. (2018), глобальное потребление АБ за период с 2000 по 2015 год выросло более чем в 2 раза. Рост происходит за счет увеличения спроса в странах с низким и средним уровнем доходов, где АБ можно купить без рецепта.

В свое время было установлено, что большинство (62%) тяжелых инфекций в мире вызываются грамотрицательными микроорганизмами (Vincent et al., 2009). Ранее L.B. Rice и соавт. (2008) выделили и идентифицировали группу

так называемых супермикроорганизмов (Super Bugs), известную под аббревиатурой ESCAPE: *Enterococcus faecium* VR, *Staphylococcus aureus* MRS, *Klebsiella pneumoniae* CRE, *Acinetobacter baumannii* MDR, XDR, PDR, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, XDR, PDR, *Enterobacteriaceae* БЛРС (β-лактамазы расширенного спектра). В настоящее время эта группа становится причиной развития большинства госпитальных инфекций и практически не подвержена действию многих известных АБ.

Широкая лекарственная резистентность вызвана также эволюцией самих патогенов и выработкой биохимических механизмов в ответ на действие АБ. Различным патогенам свойственны собственные механизмы развития резистентности. Например, в 1960-х годах к ампициллину было чувствительно большинство грамотрицательных микроорганизмов, а устойчивость проявляла *Escherichia coli*, продуцирующая сериновые β-лактамазы TEM- и SHV-типа, которая, в свою очередь, до 1980-х годов оставалась чувствительной к цефалоспорином III поколения (например, цефтазидим и цефотаксим). Однако со временем к цефалоспорином выработали устойчивость не только *Escherichia coli*, но и *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Klebsiella spp.*, которые также стали продуцировать различные типы β-лактамаз (AcrAB, AmpC, TEM, SHV). Эти микроорганизмы еще оставались чувствительными к карбапенемам (например, меропенем, имипенем), однако в 1990-х и позднее начали появляться штаммы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, вырабатывающие новые типы карбапенемаз и β-лактамаз, способствующих развитию мультирезистентности.

Эпидемиологическая ситуация по распространению патогенов с АБР, вызывающих тяжелые нозокомиальные инфекции, в различных странах во многом зависит от состояния национальных систем здравоохранения, наличия или отсутствия мер по контролю за приемом АБП, а также от уровня доходов населения. Например, в Украине данные по распространенности возбудителей тяжелых госпитальных инфекций, резистентных к АБ, свидетельствуют о преобладании *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, проявляющих устойчивость к карбапенемам,



а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter spp.*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (табл.).

Учитывая ситуацию, сложившуюся с АБР в мире, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. разработала и представила глобальный список приоритетных антибиотикорезистентных бактерий для научных исследований и разработки новых АБП. Глобальный список патогенов (ГСП) ВОЗ помогает фармацевтическим компаниям и правительствам государств определить приоритетные для финансирования направления исследований с учетом общественной необходимости и координации в борьбе против АБР.

Наряду с ГСП ВОЗ во многих странах разработаны и внедрены рекомендации по стратегии использования АБ (Antimicrobial Stewardship Programs) на всех уровнях систем здравоохранения (национальных, региональных, локальных). Эти рекомендации являются системным организационным подходом к мониторингу разумного использования АБП для сохранения их будущей эффективности. Стратегия использования антибиотиков (СИА) призвана сохранить баланс между потребностями пациента и эффективностью АБ для общества (Lawrence K.L. et al., 2009) (рис. 1).

Успешная СИА предполагает мультидисциплинарный подход, который заключается в координации и сотрудничестве основных участников стратегии (Moody J. et al., 2012) (рис. 2).

Работающие программы СИА показали, что надлежащее первоначальное

использование АБ приводит к снижению смертности (Shorr A.F. et al., 2011), уменьшению длительности лечения, снижению АБР (Davey P. et al., 2013) и доли хирургических инфекций (Fishman N., 2006). Краткое резюме СИА выглядит следующим образом (рис. 3).

Следует особо отметить важность надлежащего применения СИА в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и реанимации. Рекомендации ESICM/ESCMID выделяют основные приоритеты для оптимизации менеджмента АБР в ОИТ (De Waele J.J. et al., 2018) (рис. 4).

Еще одним важным аспектом, который стоит учитывать при выборе АБ, является выбор между возможным развитием побочных эффектов и широтой спектра антимикробной активности того или иного препарата.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос комбинированной антибиотикотерапии (АБР). Разделяют эмпирическую и таргетную комбинированную терапию. Эмпирическая терапия показана в следующих клинических ситуациях:

- госпитальная и вентилятор-ассоциированная пневмония;
- септический шок;
- если у пациентов существует риск развития АБР;
- если имеется высокий риск контаминации *Pseudomonas aeruginosa*.

Параметры выбора комбинации для эмпирической АБР инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в странах с высокой АБР базируются на сочетании основного (например, меропенем,

Патогены	ESBL,%	Приобретенные AmpC	Карбапенемазы,%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35-49		23-39
<i>Escherichia coli</i>	15-24		2-4
<i>Enterobacter spp.</i>	36-57		12-16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			58-72
<i>Acinetobacter spp.</i>		14-19	77-82



Рис. 1. Цели СИА

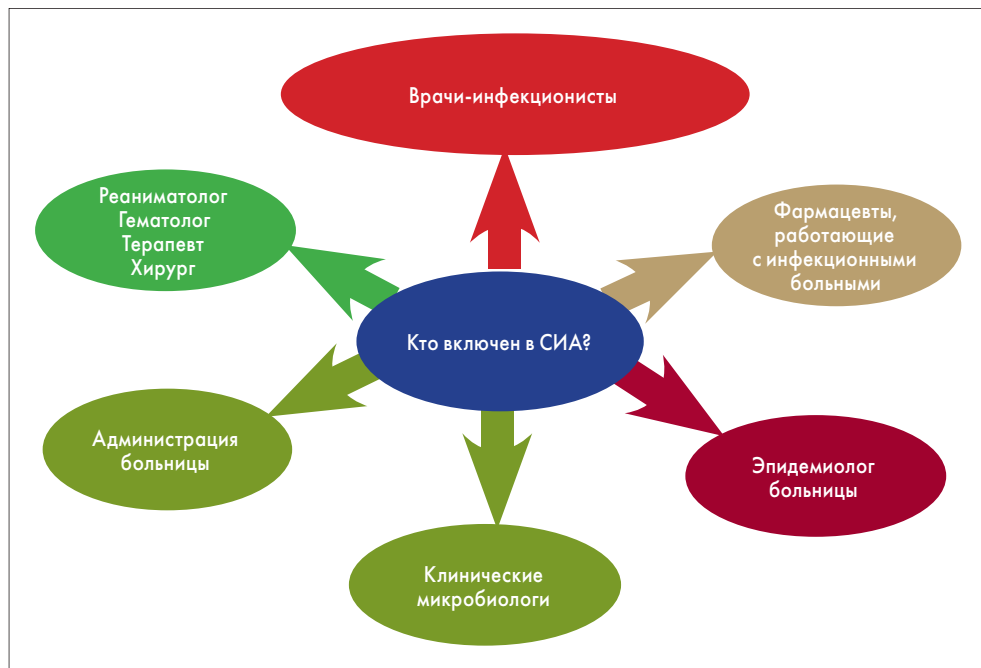


Рис. 2. Основные участники СИА



Рис. 3. Резюме СИА

имипенем, пиперациллин-тазобактам, цефтазидим) и дополнительного (второго) препарата (ципрофлоксацин, левофлоксацин, колистин, гентамицин, амикацин, фосфомицин).

Таргетная АБТ применяется в случае идентификации возбудителя (кроме *Pseudomonas aeruginosa*, когда изначально показана эмпирическая терапия).

При достижении клинической стабильности и подтвержденных результатах чувствительности возбудителя спектр комбинированной АБТ сужают или прекращают (Bassetti M., Righi E., 2015; Bassetti M. et al., 2017).

Относительно продолжительности АБТ рекомендуется ее оптимизация β-лактамами АБ путем продолжительной инфузии, непрерывной или длительной. При непрерывной инфузии назначается нагрузочная доза, а затем с помощью инфузионной помпы в течение 24 ч вводится общая суточная доза. При длительной инфузии дозы и интервал

между ними не меняются, а время введения препарата сокращается до 0,5-3 часов.

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии приняты 7 основных концепций использования АБ:

1. Воздействие на микробную резистентность.
2. Стратификация рисков.
3. Улучшение диагностики.
4. Комбинирование.
5. Лекарственная оптимизация.
6. Дезэскалация.
7. Продолжительность.

Что касается антибактериальной монотерапии, то сегодня широко используются новые АБ, к которым у грамотрицательных патогенов еще не развилась мультирезистентность. Одним из таких АБ является тайгециклин. В Европе с 2006 по 2011 год был проведен целый ряд масштабных наблюдательных исследований (с участием 1782 пациентов хирургических стационаров и ОИТ), направленных на изучение показаний

к применению нового АБ тайгециклина. В результате было установлено, что тайгециклин в качестве монопрепарата показан в следующих клинических ситуациях (Bassetti M. et al., 2013):

- осложненные инфекции хирургической раны;
- осложненные инфекции кожи у пациентов с факторами риска развития АБР;
- осложненные интраабдоминальные инфекции у пациентов высокого риска (нозокомиальный перитонит);
- таргетная терапия мультирезистентных штаммов (*Acinetobacter*, CRE, *S. maltophilia*, VRE) при этих нозологиях.

Препарат эффективен для широкого спектра возбудителей, среди которых особого внимания заслуживают представители ESCAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, в том числе продуцирующие БЛРС и карбапенемазы (Rice L.B., 2008; Boucher H.W. et al., 2009; Peterson L.R., 2009). Препарат следует применять, когда к нему установлена чувствительность и другие АБ неприемлемы.

В конце своего выступления спикер ответил на ряд практических вопросов, поступивших от специалистов.

? Когда целесообразно использовать меропенем?

Меропенем целесообразно использовать как в эмпирической терапии, так и в качестве препарата второй линии. Эмпирически меропенем назначают в следующих клинических ситуациях:

- нозокомиальная пневмония с поздним началом;
 - подтвержденное или предполагаемое инфицирование мультирезистентными патогенами, включая БЛРС-продуцирующие штаммы (например, пациенты, перенесшие недавнюю госпитализацию, проживающие в доме престарелых или недавно получившие курс АБТ) в рамках утвержденных показаний.
- В качестве препарата второй линии согласно рекомендациям меропенем назначают при неэффективности предыдущего лечения пиперациллином / тазобактамом, цефалоспорином, аминогликозидами и фторхинолонами.

? Существуют ли различия между имипенемом и меропенемом?

Меропенем более активен, чем имипенем/циластатин, в отношении грамотрицательных патогенов. В свою очередь, имипенем/циластатин более активен, чем меропенем, в отношении стафилококков и энтерококков. Доза меропенема при некоторых показаниях может быть повышена из-за его благоприятного профиля переносимости (включая низкую нейротоксичность), в то время как имипенем вызывает большее количество нежелательных эффектов, включая судороги (особенно у пожилых, при почечной недостаточности, травме головы, наличии судорог в анамнезе) и рвоту (особенно у детей).

? Какие подходы применяются при назначении тайгециклина в клинической практике?

Клиницистами практикуется следующий подход при назначении тайгециклина в зависимости от конкретной эпидемиологической ситуации: монотерапия в случае внебольничных и госпитальных осложненных интраабдоминальных инфекций при наличии чувствительности. Кроме того, тайгециклин может использоваться как часть стратегии комбинирования (после определения чувствительности к нему) в карбапенем-сберегающих схемах терапии, когда другие АБП неприемлемы для применения.



О проблеме АБР и возможностях ее решения в Украине рассказал профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук Сергей Александрович Дубров.

— Сегодня, по данным ВОЗ, АБР является глобальной проблемой, которая наблюдается не только в стационарах, но и за их пределами. Эта проблема способствует росту заболеваемости и смертности, приводит к повышению социально-экономических затрат и существенно ограничивает возможности врачей в терапии инфекций.

Небольшой экскурс в историю создания АБ показывает, что буквально сразу, наряду с массовым производством и использованием пенициллина в 1943 г., уже в 1946 г. появились первые официальные данные о резистентности бактерий к нему. А в своей нобелевской речи Александр Флемминг впервые упомянул о проблеме роста, доступности и неправильного применения АБ в мире, что приведет к появлению новых штаммов возбудителей с мультирезистентностью. Сегодня темпы развития устойчивости патогенов существенно ускорились: от момента появления в производстве нового АБ до момента возникновения новых устойчивых штаммов возбудителей может пройти всего несколько месяцев, а сами возбудители вырабатывают механизмы поли- и панрезистентности ко многим группам АБП.

О масштабах проблемы АБР в мире, в частности, свидетельствуют данные, представленные ВОЗ в 2011 г., который был объявлен Годом борьбы с АБР:

- в США зарегистрировано 40 млн случаев необоснованного назначения АБП;
- около 50% мяса, которое продается в торговых сетях, контаминировано мультирезистентными микроорганизмами;
- 60% случаев назначений АБП без показаний взрослым, 30% — детям.

Еще одной проблемой, о которой практически не говорят в Украине, является инфекционный контроль и отсутствие клинических микробиологов или эпидемиологов в подавляющем большинстве наших лечебных учреждений.

Многолетнее применение АБ в современном животноводстве и пищевой промышленности также способствует вмешательству в геном бактерий, появлению и распространению лекарственно устойчивых патогенов как среди животных, так и среди людей. Было установлено, что в мировом сельском хозяйстве используется 76% всех АБ; из них только 6% — для лечения заболеваний у животных, а 94% — для профилактики.

В исследовании Van Boeckel и соавт. (2015) впервые представили глобальную карту потребления АБ в животноводстве в 288 странах за 2010 г. — оно составило 63 151 тонну. Исследователи прогнозируют, что к 2030 г. общее потребление АБП вырастет на 67% и почти удвоится в Китае, США, Бразилии, Индии и других крупных странах на всех континентах. Этот рост будет обусловлен повышением потребительского спроса на продукты животноводства в странах со средним уровнем дохода и переходом к крупным фермам, где регулярно используются антимикробные средства. К сожалению, данных по ситуации в Украине нет, и эта проблема у нас в широком информационном

Продолжение на стр. 16

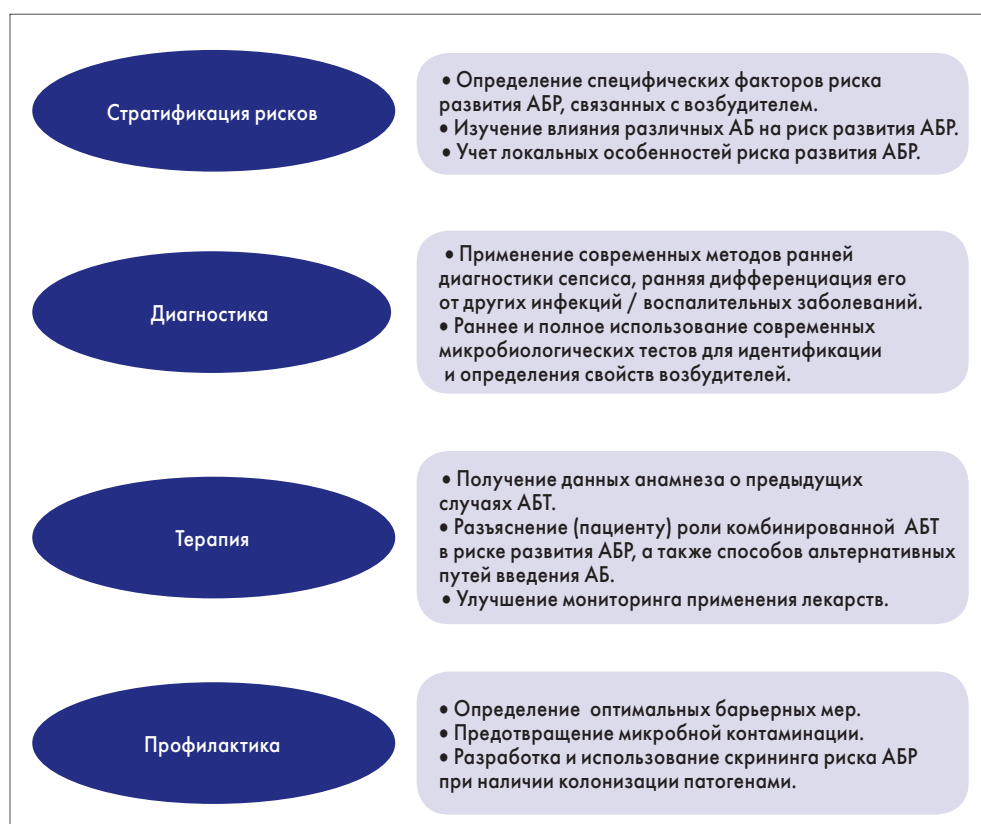


Рис. 4. Приоритеты для оптимизации менеджмента АБР в ОИТ

Антибиотикорезистентність — вызов ХХІ века: современные тенденции и пути решения

Продолжение. Начало на стр. 14.

пространстве также практически не осваивается, хотя АБ в животноводстве используются не менее широко, чем в других странах.

В целом ВОЗ выделяет ряд факторов, которые способствуют чрезмерному назначению и употреблению АБ в мире:

1. Недостаточное обучение студентов медицинских вузов вопросам инфекционного контроля и АБТ.

2. Низкая информированность среди врачей относительно этиологии различных видов инфекций.

3. Позиция пациентов и/или их родственников: во время визита к врачу более 90% пациентов ожидают назначения АБ, считая их панацеей.

4. Недооценка нежелательных эффектов при использовании АБ.

5. Роль провизоров и фармацевтов, «провоцирующих» использование АБ пациентами.

6. Неудовлетворительная информированность населения и вовлеченность общества в проблему АБР.

7. Переоценка эффективности АБ при острых вирусных инфекциях.

О последнем факторе необходимо упомянуть отдельно вследствие того, что в рутинной клинической практике принято широко назначать АБ «при повышенной температуре», в том числе и с «целью профилактики», хотя известно, что при вирусных инфекциях, для которых гипертермия является характерным симптомом, АБ не показаны.

В контексте проблемы развития АБР необходимо уточнить, какие клинические ситуации и патогены являются значимыми в рутинной практике. Известно, что наиболее частым инфекционным осложнением является внебольничная пневмония. Среди возбудителей этого заболевания преобладают *Streptococcus pneumoniae*, метициллинчувствительные (MSSA) штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Также известно, что в Европе у 5-25% пациентов, госпитализированных по поводу этого заболевания, эмпирическая АБТ неэффективна / недостаточно эффективна. При этом частота модификаций начальной АБТ у таких пациентов составляет до 37%.

В последние годы в Европе отмечается существенный рост АБР некоторых возбудителей внебольничной пневмонии. По данным TESSy (The European Surveillance System), опубликованным в 2013 г., наивысший уровень резистентности (25-50%) к пенициллинам и макролидам *Streptococcus pneumoniae* и метициллинрезистентных (MRSA) штаммов *Staphylococcus aureus* был отмечен в странах Юго-Восточной Европы. Схожая картина наблюдается в случае выявления *Pseudomonas aeruginosa*, в частности инвазивных изолятов, резистентных к ≥3 классам АБП, а также *Acinetobacter baumannii*, резистентной к карбапенемам.

В целом факторами риска внебольничных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, считаются: терапия цефалоспорином II и III поколений, хинолонами, пенициллинами, госпитализация и АБТ в предыдущие 3 мес, возраст пациента ≥60 лет, наличие сахарного диабета.

Однако самым большим вызовом для клиницистов является нозокомиальная инфекция в ОИТ. В 2009 г. были опубликованы результаты масштабного международного исследования

по распространенности и исходам инфекционных осложнений в ОИТ (Vincent J.L. и соавт.) с участием 13796 пациентов, 71% (n=9084) из которых получили АБ. У 7087 (51%) из 13796 пациентов были констатированы инфекционные осложнения, при этом преобладали инфекции нижних дыхательных путей (70%). Также было установлено, что у пациентов, длительное время пребывавших в ОИТ, отмечалась более высокая частота инфекционных осложнений; среди возбудителей преобладали мультирезистентные стафилококки, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибы рода *Candida*. Показатель летальности в ОИТ у больных с нозокомиальными инфекционными осложнениями по сравнению с неинфицированными пациентами был выше почти в 2,5 раза (25 vs 11% соответственно), а госпитальная летальность — в 2,2 раза (33 vs 15% соответственно).

В Украине, по данным масштабного исследования, проведенного в 20 ОИТ (Глумчер Ф.С. и соавт., 2016), среди патогенов группы ESCAPE преобладали *Pseudomonas aeruginosa* (20,20%) и *Staphylococcus aureus* MRSA (17,73%). Из патогенов ESCAPE большинство (32,38%) случаев менингоэнцефалита были вызваны *Staphylococcus aureus* MRSA и 27% — *Enterobacter spp.*, а в 32,58% случаев пневмоний определялась *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (15,25%) и *Enterobacter spp.* (14,31%). Среди возбудителей нозокомиального перитонита преобладали *Enterococcus faecium* (24,61%), а также *Pseudomonas aeruginosa* (17,45%), *Enterobacter spp.* (17,23%) и *Escherichia coli* (17,45%). Среди возбудителей нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей чаще всего определялись *Escherichia coli* (26,27%), *Enterococcus faecium* (22,30%) и *Klebsiella pneumoniae* (19,21%).

Принять во внимание все эти данные, значение адекватной и своевременной АБТ для пациентов трудно переоценить. В свое время А. Кумаг и соавт. (2006) показали, что каждый час задержки АБТ у пациентов с септическим шоком приводит к росту летальности на 7,6%. При своевременном старте АБТ в течение 30 мин выживает 80% пациентов, в то время как при ее задержке на 6 ч — менее 40%.

Тем не менее, учитывая неблагоприятную ситуацию с ростом АБР, стратегическим вопросом рационального использования АБП является ограничение использования АБ в парадигме баланса между их применением, сохранением эффективности и профилактикой развития устойчивости возбудителей к тому или иному АБП:

Сегодня к выбору стартовой АБТ в ОИТ существует ряд требований. АБ должен назначаться:

- в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя инфекции;
- в такой разовой и суточной дозе и таким путем введения, которые обеспечивают терапевтическую концентрацию в очаге воспаления;
- в такой разовой и суточной дозе и таким путем введения, которые исключают или максимально ограничат развитие побочных эффектов.

Кроме того, в клинической практике часто возникает необходимость применения комбинированной АБТ. Поэтому следует привести критерии ее использования:

- комбинированная АБТ не может применяться рутинно при лечении большинства инфекций, в том числе при бактериемии;

- для большинства инфекций, связанных с сепсисом и септическим шоком, адекватной является длительность АБТ 7-10 дней;

- более длительные курсы АБТ показаны пациентам с замедленным клиническим ответом, очагами хронических инфекций, MRSA-бактериемией, некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями, иммунодефицитом (в том числе нейтропенией).

Следует отметить, что при выборе стартовой АБП необходимо тщательно собрать анамнез, обратив особое внимание на госпитализацию и наличие АБТ в течение предшествующих 3 мес (лечение цефалоспорином II и III поколений, фторхинолонами).



Какой же препарат выбрать для стартовой АБТ? В этом смысле представляют интерес результаты сравнительных исследований фармацевтической и микробиологической эквивалентности брендовых и генерических АБП, осуществленных Р.А. Lambert и соавт. (2008) и R. Jones (2008). Учеными было установлено, что многие генерики не соответствуют стандартам Фармакопеи ЕС в отношении стерильности и примесей, обладают достоверно меньшей антимикробной активностью (диапазон активности составляет 5-35% по сравнению с брендом), а в среднем у 16% генериков было выявлено недостаточное дозирование до 2,6 г/сут.

Рекомендованные схемы выбора АБП для лечения грампозитивных нозокомиальных инфекций включают: гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), оксазолидиноны (линезолид), глицилциклины (тайгециклин), даптомицин, цефалоспорины V поколения.

Что касается выбора АБП для лечения грамотрицательных нозокомиальных инфекций, то в качестве монотерапии применяют защищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам) и пенициллины (пиперациллин/тазобактам). В случае необходимости применения комбинированной АБТ рекомендованы цефалоспорины III-IV поколений с аминогликозидами (тобрамицин) или колистин, а также фторхинолоны II-IV поколений.

Кроме того, в ОИТ необходимо проводить своевременный и постоянный контроль очага инфекции. Этот контроль включает максимально быструю идентификацию (или исключение) фокуса инфекции у пациентов с сепсисом и осуществление соответствующего медицинского вмешательства. Также у таких пациентов рекомендовано быстрое удаление устройств для внутрисосудистого доступа (они могут стать источником сепсиса или септического шока) после того, как будет установлен другой сосудистый доступ.

С учетом всего вышесказанного мероприятия по регулированию и оптимизации применения АБ в Украине зависят от совместных усилий всех специалистов, вовлеченных в лечебный процесс.

По завершении доклада Сергей Александрович ответил на вопросы присутствующих.

? Какой из карбапенемов предпочтительнее для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов?

— Высокая частота развития полирезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к АБ означает, что лечение этих инфекций в большинстве случаев возможно только препаратами резерва, в частности карбапенемами.

Меропенем, по сравнению с имипенемом, более эффективен для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, однако в случае

инфекций, вызванных грамположительной флорой, его действие не столь выражено. Дорипенем обладает сопоставимым терапевтическим действием в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей инфекций, а также более стабилен в растворах при температуре 37 °С. Эти свойства дорипенема позволяют применять его в схемах с непрерывными инфузиями, длительно поддерживая необходимую концентрацию в плазме крови.

? Каковы перспективы преодоления проблемы АБР в Украине?

— Инициативы ВОЗ по сдерживанию роста АБР во всех странах мира являются важными и для Украины. Однако в нашей стране проблема усугубляется тем, что она все еще недостаточно изучена и данные об уровне АБР в Украине отсутствуют. На основании рекомендаций ВОЗ был разработан Национальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Стратегической целью является укрепление инфекционного контроля и мониторинга АБР в лечебных учреждениях. Эффективной мерой по снижению АБР является также временный отказ от применения некоторых АБ для лечения нозокомиальных инфекций. Немаловажным направлением является реформирование агропромышленной отрасли, где АБ сегодня используются нерационально.

? Какие дополнительные меры необходимы для предотвращения и замедления селекции резистентности микроорганизмов в ОИТ?

— Принципы инфекционного контроля в ОИТ включают целый ряд мер, призванных, наряду с рациональным использованием АБП, предотвратить перекрестное инфицирование пациентов. Это:

- ізоляція пацієнтів с інфекційними ускладненнями, вызваними поли- і панрезистентними штаммами мікроорганізмів;
- прерывание механизма передачи инфекции;
- назначение АБТ только при наличии инфекционного осложнения (а не в случае колонизации или контаминации);
- использование принципа деэскалационной АБТ;
- проведение эмпирической АБТ на основе локальных микробиологических данных лечебного учреждения;
- применение адекватной антибиотикопрофилактики хирургических инфекций (от разовой дозы до приема в течение 1, а в некоторых случаях – до 3 сут).



Проблеме АБР в парадигме угрозы национальной безопасности, возможностей и путей решения посвятил свое выступление ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор Роман Сергеевич Козлов (РФ).

АБР является общей и актуальной для любой страны мира проблемой и вопросом повышенного внимания врачей всех специальностей. Мы, например, занимаемся исследованиями и мониторингом АБР с 1993 года. На базе нашего медицинского университета были созданы Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии и Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Кроме того, был создан Федеральный научно-методический центр по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам, который стал 4-м в Европе (после Великобритании, Голландии и Швеции) центром сотрудничества с ВОЗ по сдерживанию темпов роста АБР.

С момента практически случайного открытия пенициллина Флеммингом буквально каждые несколько лет появлялись новые классы АБП. Так, 40-е годы прошлого столетия стали эрой β-лактамов и цефалоспоринов; следующее десятилетие ознаменовалось появлением тетрациклинов и аминогликозидов (1950 г.), макролидов (1952 г.), гликопептидов (1958 г.). В 1962 г. были созданы новые молекулы АБП – хинолоны и стрептограмин, а в 1968-м появился триметоприм. Такие успехи и достижения позволили многим экспертам утверждать, что в ближайшее время проблема инфекционных заболеваний в мире будет окончательно решена. Однако данное утверждение было стратегической ошибкой, так как совершенно не учитывало адаптационных свойств микроорганизмов, которые последовательно эволюционировали от монорезистентности к поли- и панрезистентности. При этом в 70–80-е гг. прошлого столетия появлялись новые АБ, новые их классы не создавались. Одной из причин было то, что фармацевтическим компаниям стало невыгодно создавать и производить новые классы АБП вследствие возросших издержек на их разработку, регистрацию, исследования, производство, а также большого отрезка времени (более 20 лет), требовавшегося для возврата инвестиций. Например, новые классы АБП, появившиеся на фармацевтическом рынке в начале 2000-х годов (оксазолидиноны, липопептиды, кетолиды), были созданы в 80-е годы XX ст. (Wenzel R.P., 2004). Какова же ситуация относительно АБП на сегодняшний день?

С одной стороны, в наших странах зарегистрировано более 200 наименований АБП. Из них ≥20 классов –

антибактериальные, ≥8 – противогрибковые, 8 классов – противовирусные и 12 классов – антипротозойные. И все же, несмотря на это, клиницистам в их практике не хватает новых эффективных АБП, прежде всего – для работы в стационарах. С другой стороны, назрела необходимость использовать новые подходы в АБТ, с тем чтобы сохранить эффективность существующих классов АБП на фоне увеличившейся продолжительности жизни наших пациентов, улучшения качества лечения и повышения выживаемости при тяжелых инфекционных заболеваниях.

Однако на протяжении последних 20 лет самой большой проблемой оказался недостаток знаний по АБ и АБР всеми участниками лечебного процесса (медработники, фармацевты, пациенты). И хотя ситуация меняется, но не так быстро и кардинально, как хотелось бы. В 2015 г. на Всемирной ассамблее ВОЗ был представлен Глобальный план преодоления АБР, предлагающий программу мероприятий, направленных на замедление появления новых штаммов и распространения уже существующих. Этот документ стал стимулом для разработки и принятия национальных программ по преодолению проблемы АБР в странах Европы. В 2017 г. в РФ была принята стратегия предупреждения и распространения АБР на период до 2030 года. Она определяет задачи по сдерживанию биологической угрозы, связанной с распространением АБР, а также государственную политику профилактики и ограничения распространения устойчивости к АБП. В рамках стратегии, в частности, планируется ужесточить контроль над рецептурным отпуском АБ.

Как известно, в наших странах абсолютное большинство фармацевтов и провизоров практикуют безрецептурный отпуск АБ. При этом необходимо помнить, что назначение АБП в целом является прерогативой лечащего врача. Однако наши пациенты по-прежнему предпочитают самостоятельно лечиться с помощью АБП в тех случаях, когда эти препараты не показаны. Так, по нашим данным, структура вариантов самолечения острых респираторных инфекций в 2016 г. выглядела следующим образом: 53,2% больных не использовали АБП, 36,9% – использовали сочетание АБП и не-АБП, 9,9% – лечились с помощью АБП. При этом используя АБ, которые отпускают без рецепта, из домашних аптек, оставшиеся от предыдущего лечения, в том числе (что является наибольшей проблемой) препараты с истекшим сроком годности. Поэтому важно не только ужесточить контроль над рецептурным отпуском АБ в аптеках, оптимизировать назначения врачей, но и повысить уровень осведомленности пациентов с применением всех имеющихся на сегодня информационных ресурсов.

Еще одной серьезной проблемой остается недостаточность эпидемиологических данных о тех или иных инфекциях, в то время как мы наблюдаем эволюцию и разнообразие патогенов. Так, в 40–60-е годы прошлого столетия преобладали пиогенные стрептококки, затем, вплоть до 60–70-х годов, в стационарах приоритетными возбудителями нозокомиальных инфекций были золотистые стафилококки, а с 80-х годов стали доминировать грамотрицательные возбудители. В результате такой эволюции патогенов с 2009 г. так называемая проблемная шестерка состоит из таких представителей микромира: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, входящих в представленный ВОЗ список критических патогенов (Boucher H.W. et al., 2009).

Изменение доли бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций

Продолжение на стр. 18.

МЕРОНЕМ
меропенем



**Правильна схема лікування.
З самого початку¹**

Демонструє хороше проникнення у²

Легені

Спинномозкову рідину

Перитонеальну рідину

Інтерстиціальну рідину

Рідину алергічних папул

Внутрішньочеревні тканини



Примітки:

1. D.J. Cook, A. Kumar. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. Crit Care Clin 27 (2011) 53–76.

2. CM. Baldwin, KA. Lysep-Williamson, S.J. Keim, et al. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. Drugs. 2008;68(6):803–88.

МЕРОНЕМ (меропенем) показаний для лікування: до 500 мг або 1000 мг у вигляді флаконів, по 10 флаконів у картонній коробці.
Показання до застосування. Гнійники, у тому числі неоперабельні та госпітальні гнійники; бронхолегеневі інфекції при мукоцидрозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'язів; гнійні, гострі бактеріальні мінгити; Меропенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з імунітетом і гіпоімунітетом при важкій бактеріальній інфекції. Спосіб застосування та дозування. Для меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг дозу становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей вагаю 3 місяці до 11 років і масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меропенем застосовують у вигляді внутримішньої інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дозу приймають до 11 г до 1 год – до 20 мг/кг кожні 8 год у вигляді внутримішньої інфузії тривалістю приблизно 5 хвилин. При необхідності дозування інфузії застосовують інфузійно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до даної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Певна чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Також підвищена чутливість (алергічна, анафілактична реакція, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бетта-лактамного антибактеріального засобу (ампіцилін, пеніцилін або цефалоспоринолі). **Побічні реакції.** Тромбоцитопенія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові. Підвищення рівня лужної фосфатази у крові, анемія, свербізь, запам'ятовування, біль у м'язах і кістках. Більш детально – див. лист-описовий застосування. У зв'язку з ризиком розвитку лейкопенії токсичності (спурія функції гематки з колестазом і цитопенією) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати лейкопенію. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючим захворюванням лікування слід ретельно контролювати лейкопенію функції, при цьому корекції дози не потрібні. Для пацієнтів і порожнистої функції меропенем коригує дозу препарату потрібне, якщо корекція потрібна у пацієнтів становить менше 31 мільярд. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного ефекту або негативного тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і валпроїчної кислоти/валпроату натрію не рекомендується. Меропенем містить близько 40 мільяграмів на 1 дозу препарату, що необхідно врахувати при призначенні препарату пацієнтам, які лікуються на дієті з контролем вмісту натрію. Призначати застосовувати дітям вагаю 3 місяці. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з іншими важливими лікарськими засобами, крім пробеніциду, не проводилися. Пробеніцид конкурентно з меропенемом щодо активного клінального виведення і, таким чином, пригнічує нерозклад меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему в плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробеніциду з меропенемом. Через швидкий початок дії та ступінь зняття одночасного застосування валпроїчної кислоти і карбапенемів взаємодіяється таким, що не піддається контролю, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з ванпріном може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендується проводити частий контроль рівня МВВ під час і після одночасного застосування антибіотика з протромбінним антикоагулянтом. **Фармакологічні властивості.** Меропенем чинить бактеріцидну дію шляхом впливу на клітинну і грамозитивних бактерій шляхом заповнення з'єднанням, що зв'язує пеніцилін (РВТ). Катетери відсутні. За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на самвидачі, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація для пацієнтів. Розповсюджено на самвидачі, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація для пацієнтів. Розповсюджено на самвидачі, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація для пацієнтів. Розповсюджено на самвидачі, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво ТФайзер Експорт Бі. Ві в Україні: 03680, м. Київ, вул. Н. Алмосова, 12. тел. (044) 391-60-50.

