

АУГМЕНТИН

Оригінальний амоксицилін/клавуланат

- **Аугментин** ефективний щодо широкого спектру збудників інфекцій дихальних шляхів, у т.ч. основних респіраторних патогенів¹:



- При бактеріальних інфекціях дихальних шляхів **Аугментин** має високу клінічну ефективність:

Негоспітальна пневмонія ²	Інфекційне загострення хронічного бронхіту ³	Гострий бактеріальний середній отит ⁴	Гострий бактеріальний риносинусит ⁵
93,1 %	98,6 %	90,5 %	90–92 %

- **Аугментин** рекомендований як один з препаратів вибору при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів⁵⁻¹⁰



Інформація щодо профілю переносимості: протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до бета-лактамних антибіотиків; може викликати шлунково-кишкові порушення; тривале використання може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів.

Форми випуску: порошок для приготування суспензії 228,5 мг/5 мл; порошок для приготування суспензії 642,9 мг/5 мл; таблетки 625 мг, таблетки 1000 мг; порошок для приготування суспензії 400/57 мг/5 мл; порошок для приготування розчину для ін'єкцій 500/100 мг, 1000/200 мг. **Активні речовини:** амоксициліну тригідрат, калію клавуланат. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій, які викликані чутливими до Аугментину мікроорганізмами. **Спосіб застосування та дози:** дорослі та діти старше 12 років — таблетки 1000 мг 2 рази на добу. **Застосування в дитячому віці:** у формі суспензії 228,5 мг дітям від 2 міс. до 12 років — 45 мг/кг/добу в 2 прийоми, у формі суспензії 642,9 мг дітям від 3 міс. до 12 років — 90 мг/кг/добу в 2 прийоми. **Протипоказання:** підвищена чутливість до бета-лактамів, наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Вагітність та лактація:** можна застосовувати, якщо, на думку лікаря, користь від застосування переважає ризик. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри та слизових оболонок, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, оборотна лейкопенія та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність і конвульсії, антибіотикасоційований коліт, чорний «волосатий» язик, помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатити та холестатична жовтяниця, синдром Стивенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, алопуринолом, естрогенами. **Передозування:** лікування симптоматичне. **Особливості застосування:** не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз. При супутньому прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Слід з обережністю призначати пацієнтам із дисфункцією печінки. Необхідна корекція дози в пацієнтів із порушенням функції нирок. Застосовувати з обережністю в пацієнтів із фенілкетонурією. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування. Р.П. № UA/0987/05/01, UA/0987/04/01, UA/0987/01/01, UA/0987/01/02, UA/0987/02/02, UA/0987/02/01, UA/0987/05/02 від 19.12.2014. Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлакоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або по e-mail oah70065@gsk.com. Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлакоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (050) 381-43-49 або по e-mail ua.complaints@gsk.com. За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «ГлакоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м.Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. © 2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Аугментин. 2. Paris R. et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days // J. Chemother. 2008 Feb; 20(1): 77-86. 3. Beghi G. et al. Efficacy and treatability of azithromycin versus amoxicillin clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis // Journal of chemotherapy. 1995; 7: 146-152. 4. Hoberman A. et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2005 Jun; 24(6): 525-32. 5. Sinus and allergy health partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngology-Head and neck surgery. 2004; 130(1): 1-45. 6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. 7. Наказ МОЗ України № 181 від 24.03.2009. 8. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005. 9. Наказ МОЗ України № 181 від 21.04.2005. 10. Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016.

Антибиотикорезистентность, исследование SOAR и Украина: какой путь выбрать?

Меньше века прошло с момента открытия и начала повсеместного использования антибактериальных средств, меньше века понадобилось для того, чтобы человечество привыкло к благам антибиотикотерапии и столкнулось с реальной угрозой глобальной антибиотикорезистентности (АБР). Каждый практикующий врач, подбирая и назначая антибактериальную терапию (АБТ), уже отчетливо ощущает дыхание АБР за своей спиной: специалистам приходится задумываться, какой препарат будет эффективен относительно вероятного возбудителя – антибиотик (АБ) выбора, второй линии или резерва?

Эксперты мирового уровня и ведущие отечественные специалисты рисуют мрачные картины грядущего постантибиотического апокалипсиса: инфекционные заболевания, вырвавшись из-под контроля АБ, снова будут уносить миллионы жизней, практически все хирургические вмешательства станут невозможными, канут в Лету химиотерапия и трансплантация органов, ведь их проведение, безопасность и эффективность во многом определяются результативностью противомикробной профилактики. Остатки оптимизма медленно, но верно тают после ознакомления с результатами британского исследования Review on Antimicrobial Resistance (RAR, 2016). «Согласно прогнозируемому росту резистентности основных 6 патогенов к 2050 г., мы предположили, что если никакие меры не будут приняты, то смертность от АБР в 2050 г. возрастет до 10 млн жизней ежегодно, а совокупные затраты всемирной экономики превысят 100 трлн долларов США. В 2050 г. число погибших может стать ошеломляющим: 1 человек каждые 3 секунды вместо сегодняшнего уровня – 1 человек в сутки в мире», – подчеркивают в отчете авторы RAR. При этом смертность от АБР будет настолько велика, что значительно опередит смертность от «болезней XXI века»: онкологической патологии, сахарного диабета (рис.).

«Если мы не начнем действовать, то столкнемся почти с немыслимым сценарием, когда АБ перестанут работать, а мы вернемся в темные века медицины», – сказал Дэвид Кэмерон, действующий на тот момент премьер-министр Великобритании, ознакомившись с результатами проекта RAR. Одним из эффективных способов борьбы с АБР, по мнению британских исследователей, является усиление контроля над применением АБ у людей и животных, а также тщательное наблюдение за уровнем АБР в мире.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) тоже обеспокоены растущей АБР. В самом начале 2018 г. эта авторитетная организация представила обновленные данные Глобальной системы по надзору за устойчивостью к антибактериальным препаратам (Global Antimicrobial Surveillance System, GLASS), согласно которой 500 тыс. человек с подозрением на бактериальную инфекцию из 22 стран мира уже столкнулись с АБР. Более того, специалисты ВОЗ, представив в 2017 г. перечень 10 лидирующих причин смерти в мире, назвали самую смертоносную инфекционную болезнь: сомнительную палму первенства получили инфекционные заболевания нижних дыхательных путей (НДП), от которых в 2015 г. скончались 3,2 млн человек. Примечательно, что высокая смертность от этих нозологий не является уделом стран с низким уровнем

экономики: инфекции НДП признаны ведущими причинами смерти в государствах как с высоким, так и с низким уровнем доходов. Даже в Европе, где летальность, обусловленная инфекционными заболеваниями, значительно ниже, чем в других регионах, инфекции НДП прочно удерживают 6-е место в общей структуре причин смерти. В списке самых распространенных и наиболее резистентных бактерий оказался стрептококк – *Streptococcus pneumoniae*, возбудитель пневмонии, одной из коварнейших патологий, входящих в группу инфекционных заболеваний НДП. Именно внебольничная пневмония (ВБП) является наиболее частым поводом назначения антибактериальных средств, а также наиболее вероятной причиной формирования АБР. «Наибольшую обеспокоенность вызывает тот факт, что патогены не признают государственных границ. Поэтому ВОЗ призывает все страны создавать эффективные системы эпиднадзора для выявления АБР», – отметил Марк Спренгер, руководитель департамента ВОЗ по борьбе с АБР.

Исследование SOAR

Одним из глобальных эпидемиологических исследований, охватившим практически все регионы мира, является проект SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в рамках которого проводится изучение АБР самых значимых патогенов, вызывающих внебольничные инфекции дыхательных путей, – *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Исследование SOAR стартовало в 2002 г., еще до публикации рекомендаций ВОЗ и результатов исследования RAR, и продолжается по настоящее время, в его реализации принимают активное участие страны Ближнего Востока, Африки, Латинской Америки, Азиатско-Тихоокеанского

региона и Содружества Независимых Государств; Украина принимает участие в исследовании SOAR с 2011 г. SOAR – это одно из первых крупнейших эпидемиологических исследований, которое уже неоднократно представляло данные об АБР в мире. В начале этого года на страницах авторитетного медицинского издания Journal of Antimicrobial Chemotherapy (Великобритания) опубликован очередной отчет SOAR по уровню АБР в различных странах на протяжении 2014–2016 гг., одна из глав данного доклада посвящена рассмотрению проблемы АБР в двух соседних государствах – Украине и Словацкой республике (СР).

SOAR: Украина vs Словакия

Казалось бы, в двух близлежащих географических регионах показатели АБР должны быть практически одинаковыми, однако ситуация в этих государствах отличалась. Но обо всем по порядку. В нашей стране в проекте SOAR приняли участие два крупных центра: диагностический центр медицинской академии (г. Днепр) и Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии (г. Киев), а в СР – госпиталь (г. Нитра). Все штаммы *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, выделенные у больных инфекционными заболеваниями НДП, отправляли в центральную лабораторию (Международная ассоциация здравоохранения, Inc., Швейцария), где их повторно идентифицировали с использованием самых современных методик. Одинаковые штаммы, полученные от одного и того же пациента, исключали из анализа.

Определение чувствительности проводилось при использовании 3 различных контрольных точек: CLSI, EUCAST и фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД). CLSI разработаны Институтом

клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA), EUCAST – Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам; критерии ФК/ФД учитывают уровень концентрации лекарственного вещества в очаге инфекции. В стандартах CLSI, EUCAST, а также ФК/ФД приводятся пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) и диаметров зон подавления роста для каждого микроорганизма, на основании которых определяют чувствительность к выбранному АБ (табл. 1). Данная мера позволила авторам проекта SOAR получить полную картину о распространенности АБР исследуемых штаммов в Украине и СР.

Все выделенные патогены исследовали на чувствительность к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату (2:1), азитромицину, цефаклору, цефтриаксону, цефуроксиму, кларитромицину, эритромицину, левофлоксацину, моксифлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу (1:19). Штаммы *S. pneumoniae* также тестировали на чувствительность к пенициллину, штаммы *H. influenzae* дополнительно исследовали на чувствительность к ампициллину. Также чувствительность выделенных патогенов сравнивали в зависимости от возраста пациентов, источника локализации возбудителя и чувствительности к пенициллину (только для *S. pneumoniae*).

И вот они, результаты!

На протяжении двух лет (2014–2016) в двух украинских и одном словацком центрах выделено 195 штаммов *S. pneumoniae*. Наибольшее количество штаммов идентифицировали в образцах мокроты (n=60; 30,8%) и жидкости, полученной при проведении бронхоальвеолярного лаважа (n=56; 28,7%). Реже возбудителей выявляли в экссудате из синусов (n=35; 17,9%), среднего уха (n=20; 10,3%), эндотрахеальном аспирате (n=5; 2,6%) и крови (n=3; 1,5%); 16 штаммов получили из неидентифицированных респираторных источников. Большинство образцов (n=98; 50,3%) выделили у взрослых пациентов (13–64 лет), 69 (35,4%) штаммов получили у детей (≤12 лет) и 28 (14,4%) штаммов – у пожилых больных (≥65 лет).

Сравнив чувствительность всех 195 штаммов *S. pneumoniae* в обеих странах, исследователи установили, что штаммы, выделенные в Украине, оказались более чувствительными к амоксициллину/клавуланату (табл. 2), для подавления их жизнедеятельности требовались меньшие МПК.

Среди всех штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Украине, 97% оказались чувствительными к пенициллину в соответствии с контрольными точками CLSI для внутривенного (в/в) пенициллина, при этом только 83% штаммов являлись чувствительными к пенициллину по критериям EUCAST и CLSI для перорального пенициллина. Все выделенные штаммы признаны чувствительными к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) вне зависимости от использованных стандартов. Чувствительность к цефтриаксону в соответствии с контрольными

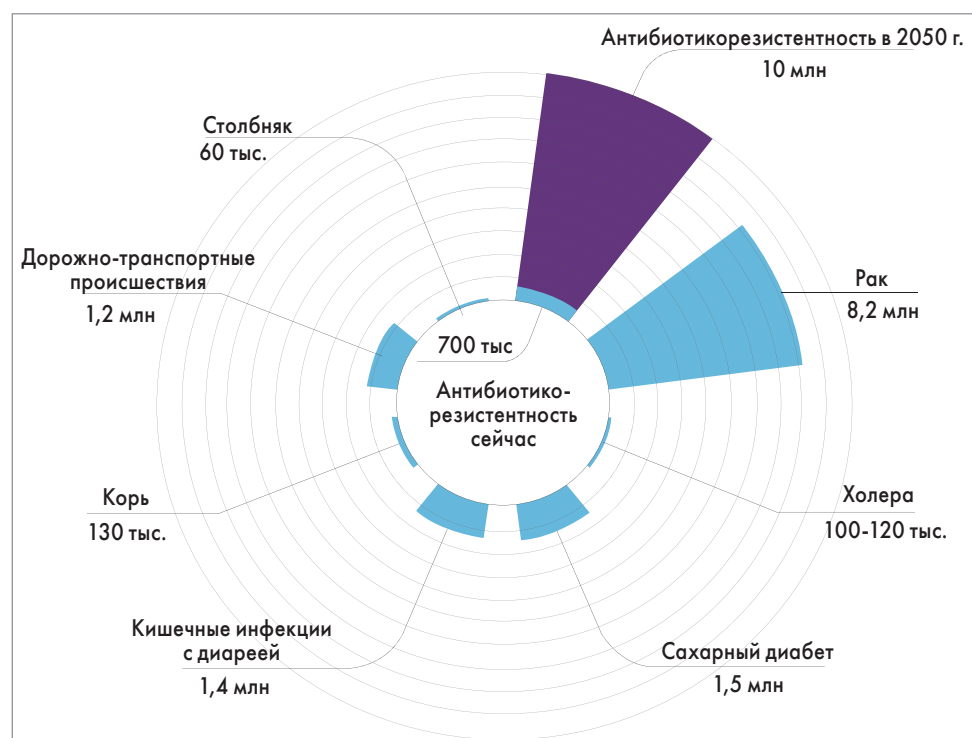


Рис. Ежегодная смертность, обусловленная АБР (O'Neill et al., 2016)

Таблица 1. Контрольные точки CLSI, EUCAST, ФК/ФД: МПК для штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i>						<i>H. influenzae</i>						
	CLSI			EUCAST			CLSI			EUCAST			ФК/ФД
	Ч	УЧ	Р	Ч	УЧ	Р	Ч	УЧ	Р	Ч	УЧ	Р	(только Ч)
Амоксициллин	≥2	4	≥8	НО	НО	НО	НО	НО	НО	≤2	-	≥4	≤2 (≤4)
Амоксициллин/клавуланат	≥2	4	≥8	НО	НО	НО	≤4	-	≥8	≤2	-	≥4	≤2 (≤4)
Ампициллин	НО	НО	НО	НО	НО	НО	≤1	2	≥4	≤1	-	≥2	НО
Азитромицин	≤0,5	1	≥2	≤0,25	0,5	≥1	≤4	-	-	≤0,12	0,254	≥8	≤0,12
Цефаклор	≤1	2	≥4	≤0,03	0,060,5	≥1	≤8	16	≥2	НО	НО	НО	≤0,5
Цефтриаксон	≤1	2	≥4	≤0,5	12	≥4	≤2	-	-	≤0,12	-	≥0,25	≤1
Цефуроксим	≤1	2	≥4	≤0,25	0,5	≥1	≤4	8	≥16	≤0,12	0,251	≥2	≤1
Кларитромицин	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1	≤8	16	≥32	≤1	232	≥64	≤0,25
Эритромицин	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1	НО	НО	НО	НО	НО	НО	≤0,25
Левифлоксацин	≤2	4	≥8	≤2	-	≥4	≤2	-	-	≤0,06	-	≥0,12	≤2
Моксифлоксацин	≤1	2	≥4	≤0,5	-	≥1	≤1	-	-	≤0,012	-	≥0,25	≤2
Пенициллин (в/в)	≤2	4	≥8	≤0,5	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Пенициллин (per os)	≤0,06	0,121	≥2	≤0,06	0,122	≥4	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤0,05	12	≥4	≤1	2	≥4	≤0,5	12	≥4	≤0,5	1	≥2	≤0,5

Примечания: в/в – внутривенно; per os – перорально; Ч – чувствительные штаммы; УЧ – умеренно чувствительные; Р – резистентные; НО – не определяли.

точками CLSI и ФК/ФД составила 98%, и 90% в соответствии с контрольными точками EUCAST.

Чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату оставалась достаточно устойчивой, в соответствии с контрольными точками CLSI и ФК/ФД для низких доз она составила 97%; по критериям ФК/ФД для высоких доз чувствительность к амоксициллину сохранялась на прежнем уровне (97%), тогда как к амоксициллину/клавуланату – выросла до 99%. Чувствительность к пероральным цефалоспорином и макролидам по критериям CLSI варьировала в пределах от 83% (для эритромицина) до 89% (для цефуроксима). Чувствительность к триметоприму/сульфаметоксазолу составила 75% в соответствии со всеми контрольными точками. Чувствительность к цефаклору в соответствии с контрольными точками CLSI составила 86%; 28,0% – ФК/ФД, и 0% – EUCAST.

Интересные данные получены при анализе чувствительности к АБ, определенной при помощи критериев CLSI, в зависимости от источника локализации возбудителя и возраста пациентов. Из 27 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в педиатрической популяции, только 70,4% были чувствительными ко всем трем макролидам, тогда как во взрослой популяции из 65 штаммов – 89,2% (p=0,03). Схожая ситуация отмечена с цефаклором: 70,4% штаммов *S. pneumoniae*, полученных у педиатрических пациентов, и 90,8% штаммов, полученных у взрослых, были чувствительны к данному антибактериальному препарату.

Среди всех 195 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Украине и СР, 141 (72,3%) штамм оказался чувствительным к пенициллину (ЧП), 12 (6,2%) изолятов были умеренно чувствительны (УЧП), а 42 (21,5%) штамма являлись резистентными к пенициллину (РП) в соответствии с контрольными точками CLSI для перорального пенициллина. Как ЧП-, так и РП-штаммы в Украине и СР имели практически одинаковую чувствительность к АБ. ЧПштаммы проявляли наибольшую чувствительность к фторхинолонам, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму и цефтриаксону (100% по критериям CLSI), этот показатель был несколько ниже для цефаклора (97,9%), а для триметоприма/сульфаметоксазола и макролидов был ниже – 90,8 и 80,9% соответственно. При изучении чувствительности РП-штаммов оказалось, что фторхинолоны являються 100% активными в отношении этих штаммов, тогда как чувствительность к другим препаратам колебалась в пределах 0-12% для всех

использованных АБ по сравнению с ЧП-штаммами (p<0,0001). Исключением из этого списка стал цефтриаксон: всего 54,8% РП-штаммов были чувствительны к этому препарату.

На протяжении двух лет (2014-2016) в обеих странах выделили 194 штамма *H. influenzae*. Очагами локализации возбудителя являлись мокрота (n=91; 46,9%), экссудат синусов (n=43; 22,2%), жидкость, полученная при проведении бронхоальвеолярного лаважа (n=30; 15,5%), эндотрахеальный аспират (n=14; 7,2%), экссудат среднего уха (n=10; 5,2%); 6 штаммов (3,1%) получили из неустановленных респираторных источников. Большинство штаммов (n=116; 59,8%) выделили у взрослых пациентов, 52 (26,8%) штамма – у детей и 26 (13,4%) – у пожилых больных. В Украине чаще идентифицировали штаммы, продуцирующие β-лактамазу, – 7,3% (7/96), тогда как в СР этот показатель был несколько ниже – 5,1% (5/98). Как в нашей стране, так и в СР выделены BLNAR-штаммы, которые, по рекомендациям CLSI, следует расценивать как резистентные к амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму и цефаклору, даже если они проявляют чувствительность к этим АБ в условиях in vitro. В соответствии с контрольными точками CLSI (МПК ампициллина ≥4 мг/л), BLNAR-штаммами признано 6 штаммов, выделенных в СР, и 1 штамм, полученный в Украине, тогда как по стандартам EUCAST к BLNAR-штаммам отнесены 8,2% (n=8) образцов из СР и 1,0% (n=1) изолятов из Украины (МПК ампициллина ≥2 мг/л).

Анализ чувствительности всех штаммов *H. influenzae*, выделенных в обеих странах, показал, что штаммы, происходящие из Украины, более чувствительны к амоксициллину/клавуланату (табл. 3) и для подавления их жизнедеятельности требовались меньшие МПК.

Интересно, что после внесения корректив с учетом BLNAR-штаммов доля чувствительных к амоксициллину/клавуланату штаммов *H. influenzae* в СР снизилась со 100 до 92,9% (в соответствии с контрольными точками EUCAST и ФК/ФД для низких доз), к цефуроксиму – со 100 до 92,9%, а к цефаклору – с 89,8 до 86,7%. При этом чувствительность штаммов *H. influenzae* в СР не зависела от источника локализации возбудителя и возраста пациентов.

В Украине изначальная чувствительность к амоксициллину/клавуланату оценивалась в 100% (в соответствии с контрольными точками CLSI и ФК/ФД для высоких доз), после введения поправки на наличие одного BLNAR-штамма она также снизилась, но менее значимо: до 99,0% в соответствии

с контрольными точками CLSI и до 95,8% EUCAST и ФК/ФД для низких доз.

Подобная картина зафиксирована в отношении цефуроксима: после внесения корректив с учетом BLNAR-штамма чувствительность к этому АБ снизилась с 97,9% до 96,9% (в соответствии с контрольными точками CLSI), тогда как при использовании других контрольных точек зафиксировано более значимое снижение чувствительности к цефуроксиму: 70,8% – ФК/ФД и 0% – EUCAST. Подобные существенные отличия имели место при использовании кларитромицина: в соответствии с контрольными точками CLSI эффективность этого АБ составила 61,5%; ФК/ФД – 0%; EUCAST – 2,1%. Чувствительность к триметоприму/сульфаметоксазолу также была невысокой – 60,4% (в соответствии со всеми контрольными точками).

Антибиотикорезистентность: две стороны одной медали

Украина и Словакия, два близлежащих географических региона, два государства, имеющие общие границы, столкнулись с одинаковой проблемой – АБР к наиболее распространенным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей, однако оказались в совершенно разных условиях, более или менее благоприятных. Результаты исследования SOAR, проведенного в этих странах, свидетельствуют о высокой вариабельности чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к АБ. Штаммы пневмококков, выделенные в Украине (n=100), оказались более чувствительны к АБ по сравнению со штаммами, выделенными в СР: чувствительность ко всем изучавшимся препаратам превысила ≥97%, за исключением перорального пенициллина, макролидов и цефаклора (чувствительность к этим АБ была значительно ниже и варьировала в пределах 83-86%), цефуроксима (89%) и триметоприма/сульфаметоксазола (75%). В СР фторхинолоны демонстрировали 100% эффективность в отношении *S. pneumoniae* в соответствии со всеми контрольными точками, а цефтриаксон в соответствии с контрольными точками CLSI – 82,1%. Остальные препараты: пенициллин (per os и в/в), амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефаклор, цефуроксим и триметоприм/сульфаметоксазол – продемонстрировали меньшую активность (58-64%), а макролиды – только 44%. Штаммы *S. pneumoniae*, выделенные в Украине, оказались достоверно более чувствительными (в соответствии с контрольными точками CLSI) к пенициллину (в/в), амоксициллину, амоксициллину/клавуланату,

цефуроксиму, цефаклору, макролидам (p<0,0001), цефтриаксону (p=0,002) и пероральному пенициллину (p=0,001) по сравнению со штаммами, выделенными в СР.

К сожалению, достоверных сведений об уровне АБР в Украине и СР относительно немного. Наиболее актуальные из них получены в рамках программы EARS-Net, однако участие в ней приняла только СР; еще одним недостатком указанного исследования является изучение АБР исключительно инвазивных штаммов, выделенных из крови и спинномозговой жидкости. Тем не менее, по данным EARS-Net, в 2015 г. 22,2% штаммов, выделенных в СР, оказались нечувствительными к пенициллину, что соответствует данным, полученным в обновленном проекте SOAR, – 38,9% (резистентных штаммов). Интересно, что высокий уровень АБР штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в СР, зафиксирован еще 15 лет назад в работах Marchese и Schito: по данным Alexander Project (1997), резистентность к пенициллину составила 26,7%, к макролидам – 13,3%. Riedel и соавт. также отметили высокий уровень резистентности к пенициллину (52,3%) и эритромицину (36,4%) среди штаммов, выделенных при внебольничных инфекциях НДП в СР на протяжении 2004-2005 гг. В этой работе подчеркивается, что в 1998-2004 гг. СР занимала третье место по частоте применения АБ среди 15 европейских стран; тем самым предоставляются доказательства наличия взаимосвязи между уровнем АБР и высокой частотой применения АБ. В другом недавнем исследовании, в котором изучалась частота использования АБ в Европейском регионе в 2011 г., СР также заняла достаточно высокое место (15-е среди 42 стран) по общей частоте использования АБ.

К сожалению, Украина не принимала участия ни в одном из этих исследований, поэтому трудно судить об истинной частоте назначения АБ и распространенности АБР, однако для сравнения можно использовать данные, полученные ранее в рамках проекта SOAR – в 2011-2013 гг. Чувствительность штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 2014-2016 гг., оказалась сопоставимой с таковой, зафиксированной в 2011-2013 гг., с небольшим (25%) снижением для большинства АБ. Например, в 2011-2013 гг. чувствительность к амоксициллину/клавуланату в соответствии с контрольными точками CLSI составила 100%, в 2014-2016 гг. – 97%; к пероральному пенициллину – 87,3 и 83,0% соответственно. Исключение составил триметоприм/сульфаметоксазол,

Продолжение на стр. 14.

Антибиотикорезистентность,
проект SOAR и Украина: какой путь выбрать?

Продолжение. Начало на стр. 12.

чувствительность к которому в 2011-2013 гг. была очень низкой (9,7%), но в настоящем исследовании (2014-2016) этот показатель возрос до 75%. Предположительно, такой рост чувствительности к данному АБ связывают с достаточно редким использованием триметоприма/сульфаметоксазола для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей в Украине.

В отличие от *S. pneumoniae* антимикробная активность в отношении *H. influenzae* оказалась довольно однородной в обеих странах. Чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону, цефуроксиму, азитромицину и фторхинолонам превысила 90% по критериям CLSI. Примечательно, что также в обеих странах чувствительность к кларитромицину оказалась менее значимой и более вариабельной (35% в СР и 61,5% в Украине), аналогичная ситуация зафиксирована в отношении триметоприма/сульфаметоксазола (77,6% в СР и

60,4% в Украине). В СР резистентность к ампициллину составила 12,2%, при этом частота выявления штаммов, продуцирующих β-лактамазу, оказалась равна 5,1%, а обнаружения BLNAR-штаммов – 7,1%. Резистентность к ампициллину в Украине была несколько ниже (8,3%) и обусловлена наличием небольшого количества штаммов, продуцирующих β-лактамазу (7,3%), и одного BLNAR-штамма (1,0%). В 2011-2013 гг. рассматриваемые показатели тоже были невысокими: тогда выявили 4,5% штаммов, продуцирующих β-лактамазу, а BLNAR-штаммов вообще не обнаружили. Кроме того, показатели чувствительности *H. influenzae* к АБ в Украине, зафиксированные в настоящем исследовании, оставались на уровне 100% и снизились всего на 2% по сравнению с данными, полученными в 2011-2013 гг. в рамках предыдущего исследования SOAR. Исключение составил кларитромицин, чувствительность к которому в 2014-2016 гг. по критериям CLSI оценена всего

в 61,5%, тогда как в 2011-2013 гг. она достигала 98,5%.

Несмотря на то что антибактериальная активность в отношении *H. influenzae* оказалась достаточно однородной в обеих странах, при сравнении уровней чувствительности, определенных при помощи различных контрольных точек, указанная сопоставимость утрачивалась. Например, в соответствии с контрольными точками CLSI 97% штаммов гемофильной палочки являлись чувствительными к азитромицину, но при использовании стандартов ФК/ФД и EUCAST этот показатель уменьшался до ≤2,1%. Аналогичная ситуация зафиксирована для цефаклора при применении контрольных точек CLSI и ФК/ФД, а также для цефуроксима при использовании контрольных точек CLSI, ФК и EUCAST. Наиболее показательными в этом отношении являлись данные, полученные в Украине при применении цефаклора: в соответствии с контрольными точками CLSI 86,0% штаммов

S. pneumoniae были чувствительны к этому АБ, тогда как при использовании контрольных точек ФК/ФД и EUCAST данный показатель снижался до 28,0 и 0% соответственно. Эти различия не только приводят к замешательству практикующих врачей, но и затрудняют использование данных по АБР в научных целях и в целях рационального использования антибактериальных препаратов.

Легкая стезя известных ошибок или
нехоженые тропы новых решений?

Недавно опубликованные результаты исследования SOAR, проводимого с использованием оригинальных молекул, с одной стороны, подтвердили довольно благоприятную обстановку в нашей стране относительно АБР. С другой стороны, принимая во внимание неутешительные прогнозы проекта RAR и безрадостную статистику ВОЗ, можно смело утверждать, что Украина находится на распутье. От того, как будут действовать система здравоохранения в целом и каждый практикующий врач в отдельности, какое сформируется общественное мнение, зависит наше будущее. Если мы пойдем легкой, проторенной дорогой повального и повсеместного использования АБ, повторяя ошибки Словакии, нас ждут быстрое развитие резистентности к антибактериальным препаратам и рост смертности от АБР. Если же украинцы найдут в себе силы выбрать путь рациональной АБТ, контролируемого и адекватного использования АБ в медицине, животноводстве, сельском хозяйстве, вполне вероятно, что нас будет ожидать другой сценарий, отличный от возврата в «темные века медицины». Первым шагом на этом сложном пути может стать рациональная АБТ инфекционных заболеваний НДП, в частности ВБП.

Амоксициллина/клавуланат (например, оригинальный препарат Аугментин, GlaxoSmithKline, Великобритания) демонстрирует свою высокую эффективность в отношении 2 основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей – *S. pneumoniae* и *H. influenzae* – в ходе 2 исследований SOAR 2011-2013 гг. и 2014-2016 гг. Так, чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату в соответствии с контрольными точками CLSI составила 100% в 2011-2013 гг. и 97,0% в исследовании 2014-2016 гг. Чувствительность *H. influenzae* в исследовании 2014-2016 гг. сопоставима с результатами, полученными в 2011-2013 гг. и составляет 100%.

Владея современными данными относительно АБР, зная результаты исследования SOAR, достаточно просто сделать правильный выбор противомикробного препарата, назначить адекватную терапию амбулаторным больным с внебольничными инфекциями дыхательных путей и тем самым внести свой вклад в предотвращение развития АБР не только в нашей стране, но и во всем мире.

Подготовила Татьяна Можина

Литература

1. Tackling DrugResistant Infections Globally: final report and recommendations. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIRED BY JIM O'NEILL. https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
2. High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibioticresistancefound/en/>
3. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/thetop10causesofdeath>
4. Torumkuney D. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 201416 in Ukraine and the Slovak Republic. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 Suppl 5: v28–v35. doi:10.1093/jac/dky069

Таблица 2. Чувствительность штаммов <i>S. pneumoniae</i> к исследуемым АБ							
АБ	Чувствительность в соответствии с использованными контрольными точками						
	CLSI			ФК/ФД		EUCAST	
	Ч, %	УЧ, %	Р, %	Ч, %	Ч, %	УЧ, %	Р, %
СР							
Амоксициллин	64,2	1,1	34,7	64,2 (65,3)		НО	
Амоксициллин/ клавуланат	64,2	15,8	20,0	64,2 (80,0)		НО	
Азитромицин	44,2	0,0	55,8	41,1	44,2	0	55,8
Цефуроксим	63,2	0,0	36,8	63,2	56,8	6,3	36,8
Кларитромицин	44,2	0,0	55,8	44,2	44,2	0,0	55,8
Пенициллин (per os)	61,1	3,2	35,8	НО	61,1	3,2	35,8
Украина							
Амоксициллин	97,0	0,0	3,0	97,0 (97,0)		НО	
Амоксициллин/ клавуланат	97,0	2,0	1,0	97,0 (99,0)		НО	
Азитромицин	84,0	0,0	16,0	76,0	84,0	0,0	16,0
Цефаклор	86,0	1,0	13,0	28,0	0,0	28,0	72,0
Цефтриаксон	98,0	2,0	0,0	98,0	90,0	10,0	0,0
Цефуроксим	89,0	2,0	9,0	89,0	88,0	0,0	12,0
Кларитромицин	84,0	1,0	15,0	84,0	84,0	1,0	15,0
Эритромицин	83,0	0,0	17,0	83,0	83,0	0,0	17,0
Левифлоксацин	100	0,0	0,0	100,0	100,0	-	0,0
Моксифлоксацин	100	0,0	0,0	100,0	100,0	-	0,0
Пенициллин (per os)	83,0	9,0	8,0	НО	83,0	14,0	3,0
Пенициллин (в/в)	97,0	3,0	0,0	НО	НО	НО	НО
Триметоприм/ сульфаметоксазол	75,0	13,0	12,0	75,0	75,0	13,0	12,0

Таблица 3. Чувствительность штаммов <i>H. influenzae</i> к исследуемым АБ							
АБ	Чувствительность в соответствии с использованными контрольными точками						
	CLSI			ФК/ФД		EUCAST	
	Ч, %	УЧ, %	Р, %	Ч, %	Ч, %	УЧ, %	Р, %
СР							
Амоксициллин	НО			86,7 (89,8)	86,7	-	13,3
Амоксициллин/ клавуланат	100 (92,9)	-	0,0 (7,1)	92,9 (100)	92,9	-	7,1
Азитромицин	100	-	-	0,0	0,0	100	0,0
Цефуроксим	100 (92,9)	0,0	0,0 (7,1)	82,7	1,0	81,6	17,4
Кларитромицин	34,7	59,2	6,1	0,0	0,0	100	0,0
Украина							
Амоксициллин	НО			87,5 (91,7)	87,5	-	12,5
Амоксициллин/ клавуланат	100 (99,0)	-	0,0 (1,0)	95,8 (100)	95,8	-	4,2
Ампициллин	91,7	0,0	8,3	-	91,7	-	8,3
Азитромицин	97,9	-	-	2,1	2,1	95,8	2,1
Цефаклор	87,5	6,3	6,3	0,0	НО		
Цефтриаксон	100	-	-	100	100	-	0,0
Цефуроксим	97,9 (96,9)	2,1	0,0 (1,0)	70,8	0,0	70,8	29,2
Кларитромицин	61,5	37,5	1,0	0,0	2,1	97,9	0,0
Левифлоксацин	100	-	-	100	100	-	0,0
Моксифлоксацин	100	-	-	100	100	-	0,0
Триметоприм/ сульфаметоксазол	60,4	2,1	37,5	60,4	60,4	0,0	39,6