

# В фокусе внимания — рациональное применение антибиотиков



**12** февраля в г. Львове при поддержке Министерства здравоохранения Украины и фармацевтической компании Sandoz состоялся научно-практический семинар «Вопросы рациональной антибиотикотерапии: точка зрения клинического фармаколога и клинициста». Мероприятие ознаменовало начало адресованного практическим врачам образовательного цикла семинаров, которые охватят всю Украину и будут способствовать развитию глобального видения проблем, связанных с оптимизацией назначения антибактериальных препаратов.



О рациональной антибиотикотерапии инфекционных заболеваний дыхательных путей с точки зрения фармаколога рассказал заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор **Виталий Иосифович Мамчур**.

Начиная свое выступление, профессор В.И. Мамчур процитировал известные слова Луи Пастера: «У низших существ еще в большей степени, чем у высших, жизнь препятствует жизни» и напомнил, что способность синтезировать вещества, обладающие антибактериальным действием, возникла у микроорганизмов в процессе эволюции для защиты от конкурирующих микроорганизмов. Как известно, антибиотики обладают способностью избирательно прекращать (бактерицидное действие) или подавлять рост и размножение (бактериостатическое влияние) возбудителей инфекционных заболеваний либо опухолевых клеток. Эти свойства антибиотиков позволили совершить переворот в лечении инфекционных заболеваний и обусловили широкое применение указанных препаратов в разных областях медицины.

Докладчик отметил, что участие фармацевтической компании Sandoz в поддержке семинаров, призванных способствовать рациональному назначению антибиотиков, вполне закономерно — компания является мировым лидером в производстве генерических антибактериальных препаратов, предлагая пациентам доступные по стоимости медикаменты, обладающие доказанной биоэквивалентностью и произведенные с соблюдением мировых стандартов качества. В распоряжении компании — 12 научно-исследовательских центров и 30 заводов-производителей, ее антибактериальные препараты представлены на рынках 140 стран мира. Антибиотики производства Sandoz одобрены FDA; такие препараты, как Амоксиклав®, Оспамокс и Азитро Сандоз®, включены в Orange book, рассматривающую лекарственные средства, одобренные к применению на территории США. Компания проводит исследования, направленные на поиск оптимальных лекарственных форм и способов доставки антибиотиков.

Рассматривая вопрос о назначении антибактериальной терапии, особенно комбинированной, практический врач должен учитывать точки приложения и механизмы действия антимикробных средств. Так, β-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) и фосфомицин воздействуют на бактериальные клетки на уровне нарушения синтеза пептидогликана клеточной стенки; макролиды, связываясь со специфическими для бактериальной клетки субъединицами рибосом, воздействуют на синтез белков; фторхинолоны подавляют синтез ДНК в микробной клетке; аминогликозиды и амфотерицин В повреждают плазматическую мембрану. При сочетании антибиотиков предпочтение следует отдать препаратам, воздействующим на разные структуры бактериальной клетки.

С позиции фармаколога антибиотикотерапия обладает особой спецификой, поскольку представляет собой лечение, направленное непосредственно на причину заболевания. При подборе такого лечения, помимо взаимодействия лекарственного препарата и человеческого организма, необходимо учитывать наличие третьего участника инфекционного процесса — возбудителя, обладающего специфическими свойствами и способного развивать антибиотикорезистентность.

При выборе антибактериального средства, подчеркнул докладчик, следует помнить, что препараты первого ряда являются наиболее эффективными в отношении определенного вида возбудителя. Альтернативные препараты (второго ряда) назначаются тогда, когда антибиотики первого ряда неэффективны или когда субпопуляция выделенного микроорганизма-возбудителя избирательно чувствительна именно к антибиотикам второго ряда. Препараты резерва используются только при неэффективности антибиотиков первого и второго ряда, поскольку, как правило, вызывают достаточно серьезные осложнения; в этом случае важно учитывать соотношение польза/риск для конкретного больного.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания остаются самой распространенной патологией человека.

**!** В структуре инфекционной заболеваемости удельный вес респираторных инфекций может достигать 70%. Основными возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, возможны также атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Препаратами первого ряда, способными воздействовать на весь спектр возбудителей, являются антибиотики пенициллинового ряда, в частности амоксициллин.

В Украине на фармацевтическом рынке присутствуют 49 торговых наименований амоксициллина, из них 7 — производства фармацевтической компании Sandoz, представленные в различных лекарственных формах (капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки диспергируемые; порошки для приготовления суспензий для перорального применения), содержащие действующее вещество в различных дозировках (250 мг; 500 мг и 1000 мг).

В то же время при применении антибиотиков клиницисты сталкиваются с проблемой резистентности микроорганизмов, формирующейся вследствие продукции ферментов β-лактамаз. Уже в 1992 г. было известно около 80 различных β-лактамаз, обуславливающих резистентность к антибиотикам пенициллинового ряда.

Именно нерациональная антибактериальная терапия обуславливает появление огромного числа устойчивых микроорганизмов и рано или поздно может лишить человечество возможности использовать антибиотики. Так, к развитию бактериальной резистентности штаммов *S. pneumoniae* приводят использование низких доз антибиотиков и их назначение на длительный срок. Показано, что риск носительства пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* повышается на 4% за каждый дополнительный день использования антибиотика в предшествующие 6 мес. Назначение коротких курсов амоксициллина в высоких дозах снижает частоту носительства пневмококка и минимизирует влияние терапии на риск возникновения резистентных штаммов.

Преодоление проблемы резистентности, обусловленной синтезом β-лактамаз, стало возможным после открытия в 1972 г. клавулановой кислоты — продукта метаболизма актиномицетов *Streptomyces clavuligerus*; ее молекулярная структура подобна таковой пенициллинов и цефалоспоринов. Клавулановая кислота образует с β-лактамазами стабильные неактивные комплексы, действуя как ингибитор и предотвращая разрушение антибиотиков. Эти свойства позволили включить клавулановую кислоту в состав фиксированной комбинации с амоксициллином (препараты Амоксиклав®, Амоксиклав® Квиктаб). Клавулановая кислота в составе данной комбинации не только защищает амоксициллин от ферментативного разрушения, но и проявляет дополнительную антибактериальную активность, а также стимулирует фагоцитоз и хемотаксис.

**!** В Украине на фармацевтическом рынке присутствуют 65 торговых названий комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, из них 8 — производства фармацевтической компании Sandoz, доступные во всех лекарственных формах и в 5 различных дозировках. Также компанией разработана особая лекарственная форма — диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб, состоящая из полимерной матрицы и специальных носителей, обеспечивающих максимальную флоатацию таблетки. Растворенный в воде антибиотик быстрее попадает в желудок и кишечник, благодаря большой площади всасывания быстрее и лучше проникает в кровь и очаг инфекции (биодоступность составляет 94% по сравнению с 75% для таблеток, покрытых оболочкой). Кроме того, диспергируемая форма является более безопасной по сравнению с таблетками, покрытыми оболочкой: в исследованиях наблюдалось уменьшение частоты нежелательных реакций (15 против 31% соответственно), особенно диареи (6 против 17% соответственно).

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

Препаратами второго ряда при бактериальных инфекциях дыхательных путей, включая пневмонии, являются макролиды (азитромицин). Кроме антибактериального действия, макролиды обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Особенностью азитромицина является относительная степень его активности в отношении клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* — возбудителя тяжелых госпитальных инфекций. Сегодня на рынке Украины представлен Азитро САНДОЗ® — доступный по цене азитромицин европейского качества.

Препаратами третьего ряда являются фторхинолоны, назначение которых ограничено в связи с высоким риском побочных эффектов.

Продолжение на стр. 6.



# В фокусе внимания — рациональное применение антибиотиков

Продолжение. Начало на стр. 5.

Профессор В.И. Мамчур рассмотрел особенности применения цефалоспоринов, которые также используются при лечении инфекций дыхательных путей. Он напомнил, что цефалоспорины I поколения (Оспексин) имеют узкий спектр антимикробной активности; наибольшее клиническое значение имеет их действие на грамположительные кокки. Цефалоспорины II поколения (Цефуросим Сандоз®) обладают также высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры. Цефалоспорины III поколения более активно, чем препараты I-II поколений, воздействуют на грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae, включая многие нозокомиальные полирезистентные штаммы. Некоторые препараты из этой группы активны против *P. aeruginosa*. В отношении стафилококков их действие несколько ниже, чем у цефалоспоринов I поколения. Парентеральные цефалоспорины III поколения (Цефтазидин Сандоз) первоначально использовались только при терапии тяжелых инфекций в стационаре, однако в настоящее время в связи с ростом антибиотикорезистентности их нередко применяют и в амбулаторных условиях. Пероральные цефалоспорины III поколения показаны при среднетяжелых внебольничных инфекциях, вызванных грамотрицательной флорой, а также в качестве второго этапа ступенчатой терапии после назначения парентеральных препаратов. Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие представители класса, к действию хромосомных и плазмидных  $\beta$ -лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера; по сравнению с цефалоспорины III поколения более активны против грамположительных кокков (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa*.

В целом оптимальной клинической практикой при инфекциях верхних дыхательных путей с позиций фармаколога является алгоритм АМФ (аминопенициллин, макролид, фторхинолон), при этом препаратом первого ряда может и, как правило, должен быть защищенный  $\beta$ -лактамный антибиотик (амоксциллин/клавуланат). Важно придерживаться стратегии назначения антибактериальных препаратов разных классов с различными точками приложения в разной лекарственной форме с возможностью ступенчатой терапии, учитывающей антибиотикочувствительность возбудителей и фармакокинетические особенности средств этиотропной терапии. При каждом последующем инфекционном заболевании верхних дыхательных путей, требующем назначения антибактериальных препаратов, следует применять антибиотик, отличный от использованного ранее, даже если предыдущая терапия оказалась эффективной.



Мнение клинициста по поводу вопросов рационального назначения антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей представила кандидат медицинских наук **Ульяна Богдановна Чуловская** (кафедра фтизиатрии и пульмонологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого). По ее словам, в структуре заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей в амбулаторной практике терапевта доминируют острый бронхит (72%), обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ, 15%), пневмонии (10%). Рациональный выбор антибиотикотерапии, которая имеет этиотропное действие, крайне важен. Ключевыми возбудителями внебольничных инфекций нижних дыхательных путей и ЛОР-органов являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*).

При остром бронхите предпочтительны макролиды (азитромицин, кларитромицин). Использование антибиотиков широкого спектра действия не считается целесообразным. Специфической проблемой является применение антибиотиков при обострении ХОЗЛ — опасном состоянии, которое снижает качество жизни больных и ухудшает функцию легких. Под обострением понимают усиление симптомов в сравнении с обычным состоянием, при этом изменчивость симптоматики особенно остро проявляется вначале. Помимо обострений инфекционной природы (бактерии, вирусы), могут быть и другие причины осложнения ХОЗЛ, что следует учитывать при рассмотрении вопроса о назначении антибиотиков. Симптомами обострения являются одышка, увеличение продукции мокроты и ее гнойности. Исследования показали, что при наличии 3 или даже 2 симптомов назначение антибиотиков улучшает результаты лечения, тогда как при наличии одного симптома — является неоправданным. Систематический обзор плацебо контролируемых исследований показал: антибиотики уменьшают риск ранней смерти на 77%, неудач лечения на 53%, гнойность мокроты на 44%, что подтверждает целесообразность назначения антибиотиков при тяжелых и среднетяжелых осложнениях ХОЗЛ. Согласно современному алгоритму у больных моложе 65 лет, у которых меньше 4 обострений в год, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) >50% и нет выраженных сопутствующих заболеваний, препаратами выбора являются аминопенициллины и макролиды. При ОФВ<sub>1</sub> <50% больным старше 65 лет с наличием  $\geq 4$  обострений в год назначают защищенные аминопенициллины, цефалоспорины, респираторные фторхинолоны. При ОФВ<sub>1</sub> <30%, получении  $\leq 4$  курсов антибиотиков в год, постоянном приеме кортикостероидов и бронходилататоров препаратами выбора в случае осложнений ХОЗЛ являются фторхинолоны,  $\beta$ -лактамы с антисинегнойной активностью, аминогликозиды. Исследования свидетельствуют, что основной причиной осложнений ХОЗЛ является *H. influenzae*; показано, что применение амоксициллина/клавуланата оказывается эффективным в 99,9% случаев.

При лечении пневмонии назначение антибиотиков проводят с учетом характера заболевания (внебольничная, госпитальная, аспирационная пневмония либо пневмония у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета). Выступающая подчеркнула, что у лиц пожилого и старческого возраста классические признаки пневмонии могут отсутствовать. При легком течении пневмонии допустимо амбулаторное лечение, при среднетяжелом — необходима госпитализация в стационар, при тяжелом — неотложная госпитализация в отделение интенсивной терапии.

**!** У пациентов с внебольничной пневмонией, которые лечатся амбулаторно, не имеют сопутствующей патологии и не применяли антибиотики последние 3 мес, препаратами выбора являются аминопенициллины (Оспамокс) или макролиды (Азитро Сандоз®); при наличии сопутствующей патологии или недавнего приема антибиотиков препараты выбора — амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) или цефуросим аксетил (Цефуросим Сандоз®).

В условиях стационара больных со среднетяжелым течением пневмонии лечат комбинацией защищенного аминопенициллина и макролида либо цефалоспорины III поколения и макролида (перорально), тогда как при тяжелом течении заболевания применяют аналогичные комбинации антибиотиков внутривенно. При подозрении на инфицирование *P. aeruginosa* у таких больных применяют цефалоспорины III-IV поколения в сочетании с аминогликозидом или ципрофлоксацином. Важна ступенчатая антибиотикотерапия: внутривенное введение антибиотика в течение 2-4 дней с последующим переходом на пероральный прием (5-7 дней). Преимуществами ступенчатой терапии являются снижение стоимости лечения, сокращение времени госпитализации, комфорт для пациентов, снижение риска постинъекционных осложнений и нозокомиальных инфекций. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится в период 48-72 ч от начала применения антибиотика. Для лечения пневмонии у беременных могут применяться амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин, спирамицин, цефуросим аксетил, цефтриаксон, цефотаксим.

Завершая обсуждение проблемы инфекционных поражений дыхательных путей, выступающая остановилась на возможностях использования препарата Бронхо-мунал, содержащего лизаты основных возбудителей респираторных инфекций, в качестве профилактического средства у больных с частыми респираторными заболеваниями и дополнительного средства при лечении уже возникших инфекционных поражений. В состав Бронхо-мунала входит 21 штамм 8 основных бактериальных возбудителей, что позволяет сформировать более надежный иммунитет против наиболее частых респираторных инфекций. Это гарантирует лучший результат лечения пациентов в разгар сезона инфекционных заболеваний. Благодаря уникальной технологии производства (химический лизис) Бронхо-мунал защищен от разрушения в желудочно-кишечном тракте (в отличие от механических лизатов).

При пероральном приеме обеспечивается контакт с пейеровыми бляшками кишечника, которые синтезируют 70% иммуноглобулинов А для защиты дыхательных путей от инфекций. Кроме того, это наиболее изученный иммуномодулятор (доступны данные более 40 рандомизированных слепых плацебо контролируемых исследований), что гарантирует надежный выбор у пациентов с респираторными инфекциями).

По завершении конференции прозвучало множество вопросов к выступающим и отзывов об актуальности мероприятия. Приведем некоторые из них.



**Главный терапевт Львовской железной дороги, заведующая терапевтическим отделением Н.М. Поташик:**

— Очень благодарна компании Sandoz за приглашение на семинар, отличающийся актуальностью проблемы и комплексным подходом к ее рассмотрению. Участники ознакомились с основами фармакологических знаний и рассмотрели возможности их применения в клинической практике. Интересной и познавательной оказалась дискуссия, была возможность задать вопросы и поучаствовать в живом общении. Отмечу, что антибактериальные препараты компании Sandoz известны нам своей надежностью, мы широко используем их в повседневной практике.



**Врач семейной медицины Львовской городской поликлиники № 5 Л.М. Гендич:**

— Конференция оказалась очень содержательной — не так часто имеется возможность принять участие в мероприятиях, приближенных к практической медицине и рассматривающих проблемы, с которыми мы сталкиваемся в рутинной клинической практике. Препараты компании Sandoz я использую достаточно часто — они одновременно надежны и доступны по цене. Азитромицин Сандоз® — азитромицин европейского качества, имеющий демократичную стоимость. Очень важно, что каждый пациент может себе позволить купить Азитро Сандоз®.

В периоды эпидемий я широко использую его в лечении осложнений гриппа и ОРВИ, что позволяет предотвратить необходимость госпитализаций.



**Врач семейной медицины Львовской городской поликлиники № 5 И.С. Малешко:**

— Приятно, что организаторы конференции очень грамотно подошли к выбору спектра рассматриваемых тем, затронули многие актуальные вопросы и представили конкретные рекомендации. Антибактериальные препараты компании Sandoz назначают часто, значимым преимуществом, помимо доступной стоимости, является разнообразие лекарственных форм, в частности наличие суспензий с разной дозировкой, которые удобны для применения у детей. С особым уважением отношусь к препарату Амоксиклав® Квиктаб — он быстрее и лучше проникает в кровь и очаг инфекции. Эта лекарственная форма эффективна и удобна для эмпирической терапии в домашних условиях.

**Среди прозвучавших пожеланий участников, которые организаторы смогут учесть при подготовке следующих семинаров, — не останавливаться на достигнутом и в перспективе рассмотреть специфику выбора антибиотиков при инфекциях дыхательных путей в педиатрии.**

Подготовила **Катерина Котенко**  
Фото автора

4-01-АИГ-РЕЦ-0214