

Н.Г. БЕРДНИКОВА^{1,2}, к.м.н., Д.В. ЦЫГАНКО¹, М.В. ЖУРАВЛЕВА², д.м.н., А.А. БУРОВА¹, к.м.н., О.Ю. КЛИМОВА²¹ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Растущая резистентность микроорганизмов в связи с широким использованием антимикробной терапии (АМТ) представляет огромную проблему. Всего лишь 10–15 лет тому назад казалось, что медицина способна справиться практически с любой тяжелой инфекцией, потому что в арсенале медиков было достаточно большое количество антибиотиков. Однако на сегодняшний день сложившаяся ситуация с антибиотикорезистентностью приводит в замешательство клиницистов, так как ставит под сомнение эффективность и дальнейшую жизнеспособность большинства антибиотиков. Это означает, что в ближайшие 10–12 лет мы не получим принципиально новых антибиотиков и должны постараться сохранить те, которые есть на сегодняшний день [1, 2].

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат.

N.G. BERDNIKOVA^{1,2}, PhD in MEDICINE, D.V. TSYGANKO¹, M.V. ZHURAVLEVA², MD, A.A. BUROVA¹, PhD in Medicine, O.Y. KLIMOVA²¹ City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Moscow² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

WAYS OF OPTIMIZING ANTIMICROBIAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

The growing resistance of microorganisms caused by a wide use of antimicrobial therapy (AMT) is a huge problem. Only 10–15 years ago, it seemed that medical science was able to cope with almost any severe infection, because physician's arsenal was equipped with a large number of antibiotics. However, clinicians are confused by the current situation with antibiotic resistance, since the effectiveness and feasibility of most antibiotics face doubtful future. This means that in the next 10–12 years we will not come up with fundamentally new antibiotics and should try to keep the ones that we have today [1, 2].

Keywords: respiratory diseases, antibacterial therapy, antibiotic resistance, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate.

Глава ВОЗ Маргарет Чен на конференции в 2015 г. выступила с заявлением: «Рост устойчивости к антибиотикам является глобальным кризисом здравоохранения, и правительства признают сегодня, что это одна из крупнейших проблем для общественного здравоохранения». Для решения этой глобальной проблемы Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила план глобальных действий по противодействию устойчивости к противомикробным препаратам [3].

В настоящее время уже активно предпринимаются и внедряются в клиническую практику всех стран мира следующие шаги:

- Рационализировать АМТ.
- Повышать уровень образования врачей в области АМТ.
- Запретить продажу АМП без рецепта в аптеках.
- Актуализировать проблему в СМИ.
- Строгий контроль за соблюдением правил асептики и антисептики в стационарах.
- Модернизация бактериологических лабораторий.

Основными причинами приобретенной антибиотикорезистентности является необоснованное использование антимикробных препаратов, ошибки в выборе антибиотика, нарушение режима дозирования и длительность АМТ, которые приводят к селекции резистентных штаммов [4–10].

Антибиотикорезистентность вышла за рамки только медицинской проблемы и приобрела социально-эконо-

мическое значение, т. к. приводит к увеличению расходов на медицинскую помощь в результате длительного пребывания и более интенсивного лечения.

Ключевым способом сдерживания антибиотикорезистентности является обучение не только медицинского общества, но и населения основным принципам правильного использования антимикробных препаратов, особенно в странах с безрецептурной продажей антибиотиков. Поэтому в последнее время все чаще появляются исследования, целью которых является определение обоснованности АМТ и влияние образовательных программ на частоту назначений этих препаратов. К сожалению, пока пропаганда более рационального антибактериального подхода приносит достаточно скромные результаты. Так, в опубликованном в 2013 г. опросе 1 767 взрослых пациентов в Англии с острыми инфекциями дыхательных путей (ОИДП) выяснилось, что 24% считают, что антибиотики эффективно помогают при кашле и простуде, 38% считают, что антибиотики могут убить вирусы, 32% респондентов ожидают, что их врач общей практики пропишет антибиотики при симптомах гриппа, 17% – при боли в горле, 13% – от кашля, 6% – от простуды и 4% – от насморка [11].

Усилия по сокращению назначения антибиотиков продолжают в течение десятилетий и включают широкий спектр стратегий и кампаний, ориентированных на пациентов, родителей, врачей общей практики и всего

населения. Инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной назначения АМТ, особенно в педиатрической практике: до 75% всех болезней у детей приходится на долю инфекций. Клиницисты часто назначают маленьким пациентам антибиотики, несмотря на то, что большинство из них имеет неопределенное значение в терапии ОИДП, руководствуясь принципами возможной профилактики присоединения вторичной инфекции или под давлением родителей [12]. Так, в России исследователями было показано, что к 3-му году жизни более 60% детей получают до 5 курсов АМТ, а к 14 годам почти у 40% детей было 16 эпизодов приема антибиотиков [13, 14]. Интересные результаты были получены при оценке влияния образовательных программ на частоту назначения антибиотиков для заболеваний верхних дыхательных путей у детей от 3 мес. до 18 лет. Было проанализировано 4 580 назначений АБ-терапии до проведения образовательной программы по рациональному применению АБ-терапии и 4 364 – в период после вмешательства. В целом использование антибиотиков для острого среднего отита уменьшилось с 93 до 87,4% ($p < 0,05$), а для инфекции верхних дыхательных путей – с 13,8 до 11,5% ($p < 0,05$). Не было никаких существенных изменений в лечении синусита [15]. Внедрение образовательной программы в Великобритании в течение 6 лет позволило сократить выписку антибиотиков на 24%: от 572 назначений антибиотиков на 1 000 детей в год в 1996 г. до 435 рецептов на 1 000 детей в год в 2000 г [16]. Авторы делают вывод, что целенаправленные образовательные программы могут улучшить практику назначения АМТ для респираторных инфекций у детей и взрослых.

Многочисленные мероприятия с целью рационального использования АМТ проводятся в основном в Европе и США. Так, в рамках национального Европейского проекта CHAMP (**C**hanging behaviour of **H**ealthcare professionals **A**nd the general public towards a **M**ore **P**rudent use of antimicrobial agents – Изменение поведения работников здравоохранения и общественности в направлении более экономного использования антимикробных веществ) изложены программы, стратегии, исследовательские проекты, обзоры по эффективности внедрения методик, целевые мероприятия для уменьшения использования антибактериальных препаратов [17]. Проблема нерационального использования АБ-препаратов актуальна и для России. Имеются данные о том, что более чем в 40% случаев спектр активности назначаемых препаратов является избыточно широким, а в 33% случаев проводится без показаний [18]. Так, ошибки в антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей имеют наибольший удельный вес в структуре всех лечебных ошибок, совершаемых в пульмонологической практике [19]. Таким образом, введение образовательных программ для врачей поликлинического звена в стационарах, исследование локальных особенностей микробиологического пейзажа и мониторинг локальной резистентности являются важными факторами профилактики селекции полирезистентных патогенов.

ПОИСК ПУТЕЙ РЕШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Основой адекватного этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций, вне зависимости от тяжести и локализации воспалительного процесса, является рациональная антибиотикотерапия. Выбор антимикробной терапии основывается на выявлении возбудителя и определения его чувствительности к антибиотику, однако в реальных условиях, особенно в амбулаторной практике, верифицировать инфекционный этиологический агент не представляется возможным.

Выбирая стартовую антибактериальную терапию, мы обращаемся к международным и национальным рекомендациям, в основе которых лежат эпидемиологический анализ и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Однако такие рекомендации отстают от реальной эпидемиологической ситуации. Также соблюдение важного условия РКИ – однородности исследуемых групп – ограничивает включение пациентов с сопутствующей патологией (декомпенсация сахарного диабета, рак, ХСН, ХБП, цирроз, прием ГКС, цитостатиков и т. д.), что может повлиять на эффективность терапии. Еще одной важной составляющей, которая оказывает действие на выбор антибиотика, являются региональные или локальные особенности резистентности инфекционных агентов. Все вышеизложенные факты способствуют тому, что сегодня мы стали чаще использовать комбинации антибиотиков, вынуждены проводить смены АМТ, увеличили дозу и длительность приема в рамках рекомендаций.

В 2012 г. вышли первые российские рекомендации по Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) в стационарах России. Они созданы с целью оптимизации антимикробной терапии и улучшения качества лечения пациентов с инфекциями. Особая роль при выборе АМТ отведена стратификации пациента по риску наличия резистентных возбудителей. Ниже представлены основные типы пациентов с описанием факторов риска, способствующих наличию резистентных возбудителей (табл.) [20].

Инфекции, вызванные резистентными штаммами, чаще требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациента, чем те же инфекции, но вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов, результатом чего является более высокий показатель летальности. К наиболее проблемным нозокомиальным микроорганизмам в плане формирования устойчивости относят *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species* – группа возбудителей ESKAPE. Именно эти возбудители являются основной причиной большинства внутрибольничных инфекций, перекрестного инфицирования больных и распространения антибиотикорезистентности в стационаре. В связи с этим контроль распространения данных микроорганизмов должен являться приоритетной задачей во всех лечебных учреждениях [21–24]. Еще одной проблемой является увеличе-

ние количества штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), представляющих большую угрозу целой группе пенициллинов, цефалоспоринов, азтреонаму и в некоторых случаях карбапенемам.

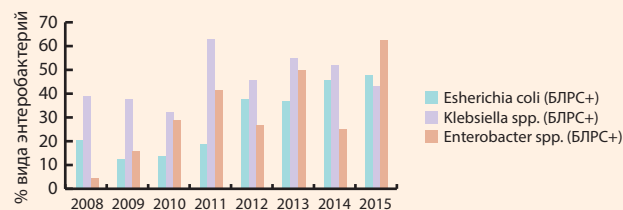
Анализ данных литературы и результаты собственных исследований по установлению роли БЛРС-продуцентов в достижении клинического эффекта при инфекциях, обусловленных микроорганизмами-продуцентами БЛРС, позволяют сделать вывод о необходимости стратификации пациентов, согласно рекомендациям СКАТ, для эффективного использования АМТ (рис.) [20, 25].

Цели и задачи проекта «Стратегия контроля антибактериальной терапии (СКАТ)» – изучить распространенность возбудителей инфекций в отделениях многопрофильного стационара и выявить резистентность к антимикробным препаратам. Стратификация пациентов по группам риска в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, предшествующей АБ-терапии, контакта с лечебными учреждениями вместе с определением эпидемиологической ситуации для каждого отделения позволит создать локальные протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии.

СТАРТОВАЯ АМТ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ [26]

Рассматривая тактику АМТ при инфекциях дыхательных путей, в первую очередь необходимо определить этиологию заболевания. Исследования последних десятилетий, в том числе и в России, подтверждают ведущую роль *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* в этиологии инфекций респираторного тракта у пациентов, неотягощенных хронической легочной патологией и/или тяжелой сопутствующей, реже встречаются при этом *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, β-гемолитический стрептококк, *Enterobacteriaceae*, *Ps. aeruginosa*.

Рисунок. Динамика высеваемости БЛРС-продуцентов в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы



S. pneumoniae чаще других является причиной инфекционного процесса в респираторном тракте, и именно с ним связано тяжелое течение заболевания (прежде всего пневмонии), а в части случаев он может быть причиной летальных исходов. Пневмококк является основной причиной неинвазивной инфекции – средний отит, синусит, внебольничная пневмония, обострение ХОБЛ, но может вызывать и менингит, и бактериэмию (инвазивная пневмококковая инфекция). Основу терапии пневмококковых инфекций составляют β-лактамы антибиотики, при этом одним из факторов, определяющих выбор АМТ, является распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. Однако необходимо учитывать, что нечувствительные штаммы различаются по степени резистентности к тому или иному антимикробному препарату, которая измеряется по значению минимальной подавляющей концентрации (МПК). Так, принадлежность штамма к умеренно резистентным свидетельствует, что антибиотик будет эффективен при его использовании в высоких концентрациях, а при выявлении резистентного штамма увеличение дозы антибиотика не будет иметь никакого значения. Пенициллин-резистентные пневмококки встречаются во всех странах мира, однако их частота доста-

Таблица. Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической АМТ [9]

Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4
1. Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 6 мес. 2. Не было АБТ в течение последних 90 дней. 3. Пациенты без сопутствующей патологии	1. Обращение за медицинской помощью (госпитализация в предыдущие 6 мес., стационар на дому, гемодиализ и т. д.). 2. Предшествующая АБТ (в последние 90 дней). 3. Множественная сопутствующая патология	1. Длительная госпитализация или инфекция, последующая за инвазивными процедурами. 2. Предшествующая АБТ. 3. Тяжелое течение основного заболевания или наличие коморбидности	Пациенты 3-го типа с лихорадкой длительностью более 4–6 дней, резистентной с адекватной АБТ и наличием следующих факторов: 1) колонизации <i>Candida</i> spp > 2 локусов; 2) риска двух и более факторов инвазивного кандидоза: • в/в катетер, • хирургическое вмешательство, • выраженный мукозит, • полное парентеральное питание, • прием ГКС или иммуносупрессантов
Нет факторов риска	БЛРС-продуценты	БЛРС-продуценты <i>A. baumannii</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , MRSA	Те же бактерии, как при типе 3, + <i>Candida</i> spp.

Примечание. Адаптировано из Carmeli Y. Predictive factors for multidrug-resistant organisms. In: Role of Ertapenem in the Era of Antimicrobial Resistance [newsletter]. Available at: http://www.invanz.co.il/secure/downloads/IVZ_Carmeli_NL_2006_W-226364-NL.pdf. Accessed 7 April 2008 Dimopoulos G, Falagas ME. Eur Infect Dis, 2007; 49-51; Ben-Ami R, et al. Clin Infect Dis, 2006, 42(7): 925-934; Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. Clin Infect Dis, 2005, 40(12): 1792-1798; Shah PM. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(suppl 1): 175-180.

точно широко варьирует – от 30 до 70% [27]. Данные эпидемиологических исследований в России свидетельствуют о выделении в период 2004–2009 гг. 8,1–11,2% микробиологически устойчивых изолятов пневмококка. В то же время клинически значимая устойчивость (МПК ≥ 2 мкг/мл) определяется только у 1,2% штаммов и успешно преодолевается путем увеличения дозы амоксициллина [28]. Несмотря на то что *in vitro* между пенициллином и амоксициллином наблюдается практически полная перекрестная резистентность, благодаря особенностям фармакокинетики амоксициллин проявляет клиническую и бактериологическую эффективность в отношении умеренно устойчивых и части устойчивых пневмококков. Учет особенностей фармакокинетики амоксициллина позволил скорректировать критерии чувствительности пневмококков к этому антибиотику. Данные, полученные для амоксициллина, могут быть полностью перенесены на амоксициллин/клавуланат [29].

Резистентность пневмококка к макролидам, в частности эритромицину, также встречается мозаично во всем мире и колеблется от 10 до 50%. Установлено, что в городах России к 2007 г. частота нечувствительных к эритромицину изолятов пневмококка не превышала 12%, однако, по пилотным данным Пегас IV, резистентность превысила 20%-ный порог. Устойчивость пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для РФ. Частота устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу и тетрациклину превышает 20%, что свидетельствует о нецелесообразности указанных препаратов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций [29].

H. influenzae является частой причиной острого синусита у детей и взрослых, пневмонии, а также является ведущим этиологическим фактором при ХОБЛ. Ключевой проблемой АБТ-резистентности *H. influenzae* является продукция β -лактамаз. Микроорганизм малочувствителен к пенициллину, из β -лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, в том числе защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколений. В последние годы частота продукции *H. influenzae* β -лактамаз в Москве составляла до 10%, однако у определенных категорий пациентов (например, при тяжелом обострении ХОБЛ) она превышает 20%, что ограничивает возможности незащищенных аминопенициллинов. Ципрофлоксацин, офлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в РФ

не зарегистрировано. Фармакодинамические характеристики макролидов и особенности чувствительности *H. influenzae* к этим антибиотикам дают возможность считать гемофильную палочку устойчивой к макролидным антибиотикам.

M. catarrhalis является этиологически значимым возбудителем при ларингите у взрослых, обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии у пожилых людей, а также респираторных инфекциях в больницах [28]. Микроорганизм является редким и маловирулентным респираторным патогеном и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов. К особенностям *M. catarrhalis* относится наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции β -лактамаз: так, в России этот показатель составляет 90–98%. Частота устойчивости к антибактериальным препаратам других групп (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна [29].

S. pyogenes. Микроорганизм высокочувствителен ко многим антибактериальным препаратам, при этом устойчивости к β -лактамам, являющимся средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций, в мире до сих пор не зарегистрировано, несмотря на почти 70-летний период применения пенициллина, что является уникальным фактом среди возбудителей болезней человека. Определенной проблемой является устойчивость к макролидным антибиотикам, рассматривающимся как средства, альтернативные β -лактамам, однако в России частота устойчивости к макролидам колеблется в пределах 5–10% [30].

Амосин® (ОАО «Синтез») – препарат амоксициллина, полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы пенициллинов. По своим фармакологическим свойствам близок к ампициллину, но в отличие от него обладает лучшей биодоступностью при пероральном приеме благодаря наличию гидроксильной группы. Это молекулярное изменение увеличивает скорость всасывания препарата, за счет чего происходит меньшее разрушение β -лактамного кольца и создание в крови высоких концентраций за меньшее время. Благодаря этому таблетки амоксициллина можно назначать вместо инъекционной формы ампициллина, что обеспечивает экономическую выгоду и простоту применения. Амоксициллин ингибирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана (компонент клеточной стенки бактерий) в период деления и роста, вызывает лизис бактерий.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus spp.*, за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу, *Streptococcus spp.* и аэробных грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*

Прием пищи не влияет на всасывание амоксициллина. Действие развивается через 15–30 мин после введения и длится 8 ч. Максимальная концентрация препарата определяется в плазме крови через 1–2 ч после приема внутрь. Амоксициллин хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма.

Амосин® выпускается в таблетках, содержащих 250 мг и 500 мг амоксициллина, капсулах с содержанием действующего вещества 250 мг, а также в виде порошка для приготовления суспензии в форме однодозовых пакетиков типа «саше» в дозе 125 мг, 250 мг и 500 мг. Применяется внутрь. Режим дозирования устанавливается индивидуально.



ОБСУЖДЕНИЕ

Распространение в популяции антибиотикорезистентных штаммов требует реализации неотложных мероприятий по сдерживанию распространения резистентности и приводит к необходимости корректировать существующие рекомендации по лечению этих инфекций в плане выбора антибиотика и его дозирования. Выбор эмпирического режима антибактериальной терапии основывается на следующих факторах: локализации инфекции, определяющей наиболее вероятных возбудителей, и наличии у пациента факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями. Согласно стратификации SKAT при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска наличия резистентной флоры целесообразно и экономически оправданно назначение антибиотика, способного подавить наиболее актуальных возбудителей следующих заболеваний:

- пневмонии: амоксициллин или макролид (комбинация этих антибиотиков на первом этапе лечения нецелесообразна),
- острого риносинусита и острого среднего отита: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат,
- острого тонзиллита: амоксициллин или феноксиметилпенициллин или макролид,
- ХОБЛ: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат или цефиксим.

У ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить недавний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков (табл.). С целью преодоления устойчивости штаммов пневмококка рекомендовано у пациентов с факторами риска резистентности увеличить суточную дозу амоксициллина до 3 г (по 1 г каждые 8 ч), амоксициллина/клавуланата до 3–4 г (по амоксициллину); целесообразно не назначать макролидные антибиотики, по крайней мере 14- и 15-членные; возможно назначение парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефтриаксона в дозе 2 г/сут. К антибактериальным препаратам, к которым практически не отмечается устойчивости среди респираторных патогенов, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (750–1000 мг/сут), в связи с чем данные препараты являются средствами второго выбора. Однако, учитывая широкий спектр, они предпочтительны у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями или с тяжелой сопутствующей патологией.

Как видно из предыдущего обсуждения, амоксициллин или амоксициллин/клавуланат являются стартовой антибактериальной терапией при неосложненном течении бактериальных инфекций респираторного тракта, при этом отмечается, что макролиды потеряли свои ведущие позиции. Отвечая на вопрос, что же следует предпочесть: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат, – обратимся к международным и национальным рекомендациям. Так, в Руководстве IDSA по лечению острого и бактериального риносинусита у детей и взрослых [31] предпочтение

в стартовой терапии отдается амоксициллину/клавуланату в стандартной дозе как у детей, так и у взрослых. При этом сделано важное примечание, что этот режим не подходит для пенициллин-резистентных штаммов, у которых механизм действия связан с мутацией пенициллин-связывающего белка 3-го типа, что не может быть преодолено добавлением ингибитора β-лактамаз. Такие рекомендации не вызывают удивления, т. к. уровень устойчивости гемофильной палочки и пневмококка в США и Европе достаточно высокий и ориентировочно составляет от 25 до 40 и 30–60% соответственно. К тому же ведущая этиологическая роль в этой патологии отдается именно *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, что связано с активным внедрением пневмококковой вакцинации. Также имеется рекомендация использования высоких доз амоксициллина/клавуланата 2 г 2 р/сут или 90 мг/кг/сут 2 р/сут для регионов с распространенностью инвазивных пенициллин-резистентных штаммов пневмококка более 10% и у пациентов крайних возрастных групп и с факторами риска. С большой долей вероятности невозможно экстраполировать эти рекомендации на пациентов с бактериальным риносинуситом, проживающих на территории РФ, что связано с низкой резистентностью основных патогенов к β-лактамам и более скромными объемами проведения пневмококковой вакцинации [32]. Рекомендовано придерживаться увеличенной дозы по амоксициллину. Также следует отметить, что присоединение клавуланата повышает вероятность развития диареи, особенно если не используются диспергируемые формы этого препарата.

При остром среднем отите структура бактериальных возбудителей и этиология их резистентности не отличаются от риносинусита, в связи с чем стартовой терапией при легком и среднетяжелом течении может служить амоксициллин, а в случае наличия факторов риска и/или обострения хронического течения – амоксициллин/клавуланат [14].

Несмотря на прогрессирующую резистентность основных патогенов инфекций дыхательного тракта, рекомендации IDSA-2007 [33] по лечению пневмоний у взрослых на амбулаторном этапе свидетельствуют, что стартовой терапией внебольничной пневмонии у пациентов без сопутствующих заболеваний и без факторов риска резистентности являются макролиды (азитромицин, кларитромицин или эритромицин) (доказательства высокого уровня, I). При наличии сопутствующих заболеваний и использовании АМТ в течение предыдущих 3 месяцев рекомендуются респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин 750 мг) (доказательства высокого уровня, I) или β-лактамы + макролид (доказательства высокого уровня, I), а также высокая доза амоксициллина (1 г 3 р/сут) или амоксициллина/клавуланата (2 г 2 р/сут); как альтернатива макролидам – цефтриаксон, цефуроксим (500 мг 2 р/сут); доксициклин (доказательства среднего уровня, II). Для стационарной терапии внебольничной пневмонии рекомендуются респираторные фторхинолоны или β-лактамы: цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин, в некоторых случаях эртапенем – в комбинации с макролидом или доксициклином в качестве альтернативы макролидам. Растущий уровень

резистентности предполагает, что эмпирическая терапия с использованием только макролидов не может рекомендоваться. В случае риска *P. aeruginosae* используются антипневмококковые, антисинегнойные β-лактамы (пиперациллин + тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем), либо цiproфлоксацин или левофлоксацин (750 мг дозы), либо β-лактамы плюс аминогликозиды в комбинации с азитромицином, либо β-лактамы + аминогликозиды и респираторные фторхинолоны. Макролиды включены в схемы терапии внебольничной пневмонии не только из-за спектра действия, но и по причине иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов. Несомненно, что изучение подобных рекомендаций, а также применение Национальных рекомендаций по ведению пациентов с внебольничной пневмонией является нашими четкими ориентирами при выборе АМТ. Однако локально адаптированные рекомендации имеют крайне важное значение, т. к. позволяют эмпирически назначать АМТ с максимально эффективными клиническими исходами.

Несмотря на вышеизложенные рекомендации в плане стартовой антибиотикотерапии для пациентов с ХОБЛ, следует учитывать тяжесть течения заболевания. Так, при ОФВ₁ выше 50% от должного предполагается, что этиологически значимыми возбудителями будут *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, при ОФВ₁ ниже 50% от должного к вышеуказанным патогенам будут присоединяться грамотрицательные микроорганизмы, в т.ч. *P. aeruginosa*, а при ОФВ₁ ≤ 35% – β-лактамазопродуцирующие штаммы

H. influenzae [34, 35]. Понимание этих важных факторов будет лежать в основе максимально адекватной стартовой АМТ, которая должна обладать широким спектром действия для пациентов с обострением ХОБЛ среднего и тяжелого течения: респираторные ФХ, цiproфлоксацин в комбинации с рифампицином, цефалоспорины 4-го поколения или защищенные цефалоспорины 3-й генерации, при необходимости комбинация с аминогликозидами. Похожая ситуация характерна для пациентов с бронхоэктатической болезнью: частые обострения, предшествующая АМТ, госпитализации, нарушение спирометрических показателей свидетельствуют о присоединении патогенов из группы ESKAPE и/или БЛРС-продуцентов.

Основными этиологическими факторами тонзиллофарингита являются β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), *S. aureus*, *S. pneumoniae* и аденовирусы. Подтверждение бактериальной этиологии считается обоснованием для незамедлительного назначения антибактериальной терапии. Следует подчеркнуть, что БГСА продолжает сохранять высокую чувствительность к пенициллину и амоксициллину, что позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора. При использовании пенициллинов или амоксициллина в предшествующие месяцы или при рецидивирующем стрептококковом тонзиллофарингите показана альтернативная терапия амоксициллином/клавуланатом или пероральными цефалоспоридами (цефалексин, цефиксим). Макролиды могут быть рекомендованы только в случае аллергии на β-лактамы антибиотики [30].



АМОСИН®

(амоксициллин)

Обладает широким спектром антибактериального действия

Показания

- инфекции органов дыхания; – инфекции ЛОР-органов;
- инфекции мочеполовой системы; – гинекологические инфекции;
- инфекции органов ЖКТ; – инфекции кожи и мягких тканей

15 лет на отечественном рынке!

Амосин® выпускается в следующих формах и дозировках

– таб. №250 №10, таб. №500 №10, капс. 250 №20

одноразовые пакеты типа “саше” (для детей и взрослых) – 125, 250 и 500 мг.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)


Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО “ПОЛЛО”

г. Курган (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru

Производство: ОАО “Синтез” (г. Курган)

В преддверии сезона эпидемии ОРВИ и гриппа возрастает необходимость проведения профилактических мероприятий. Адекватная вакцинация способна предотвратить заболевание гриппом, особенно это важно для детей до 12 лет, лиц в возрасте 65 лет и старше, пациентов любого возраста с хроническими заболеваниями легких, ХСН, ожирением, ХБП, хроническими заболеваниями печени, иммунодефицитами и нейроккогнитивными нарушениями [36]. Хорошо известно, что любая вирусная инфекция, особенно грипп, приводит к осложнениям со стороны респираторного тракта: ларинготрахеиту, синуситу, бронхиту, пневмонии, обострению ХОБЛ и БА. К наиболее тяжелым осложнениям с высоким риском летального исхода относятся вирусные и вирусно-бактериальные пневмонии, лечение которых включает АМТ. Чаще всего встречаются ассоциации *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, в связи с чем для стартовой АМТ предпочтительным является применение β -лактамов с макролидами в/в или респираторных фторхинолонов и цефалоспоринов III поколения [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Борьба с прогрессирующим ростом антибиотикорезистентности является приоритетной задачей в клинической практике. Если учитывать ряд факторов, таких как локальные особенности микробного пейзажа и его чувствительность к антимикробным препаратам, локализацию инфекционного процесса, наличие или отсутствие вероятности «проблемных» патогенов, возможно назначать антибиотик более «прицельно», с учетом стратификации по факторам риска, что является наиболее рациональным с микробиологической и экономической точки зрения, позволяя использовать, казалось бы, уже неактуальные препараты, например амоксициллин, с высокой эффективностью. В связи с этим стоит отметить, что на рынке доступен российский препарат амоксициллина Амосин® производства ОАО «Синтез». Препарат выпускается в дозе 250 мг и 500 мг в таблетках и в дозе 250 мг в капсулах, а также в виде порошка для приготовления суспензии в форме однократных пакетиков типа «саше» в дозе 125 мг, 250 мг и 500 мг. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Spellberg B et al. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(9): 1279-1286.
2. Boucher HW et al. Infectious Diseases Society of American (IDSA), 2009.
3. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/ru>.
4. Infectious Diseases Society of American (IDSA). *www.idsociety*. Accessed October 2012.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.: Фармединфо, 2002: 192.
6. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/ 2001.2a.
7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам за период 1999-2009 гг. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 4: 3-13.
8. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудникова С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 55: 12-20.
9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: Препринт, 2014.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, МАКМАХ, 2007: 464.
11. McNulty CA, Nichols T, French DP, Joshi P, Butler CC. Expectations for consultations and antibiotics for respiratory tract infection in primary care: the RTI clinical iceberg. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(612): e429-e436.
12. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, TARGET Programme team. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(612): e445-54.
13. Змушко Е.И., Е.С. Белозеров. Медикаментозные осложнения. С.-П., 2009.
14. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Цареградцева. М., 2009: 78-82.
15. Yaron Razon, Shai Ashkenazi, Avner Cohen et al. Effect of educational intervention on antibiotic prescription practices for upper respiratory infections in children: a multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother*, 2005, 56 (5): 937-940. doi:10.1093/jac/dki339.
16. Thompson PL, Spyridis N, Sharland M et al. Changes in clinical indications for community antibiotic prescribing for children in the UK from 1996 to 2006: will the new NICE prescribing guidance on upper respiratory tract infections just be ignored? *Arch Dis Child*, 2009, 94(5): 337-340.
17. Van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SK, Little P, Verheij TJ. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract*, 2012, 62(605): e801-7.
18. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Ведение больных внебольничной пневмонией: ключевые положения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2008, 3: 9-15.
19. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Повышение качества антибактериальной терапии внебольничной пневмонии: в фокусе клинические рекомендации. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2010, 1: 8-11.
20. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. 2012.
21. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48: 1-12.
22. Международная научно-практическая конференция «Управление антимикробными препаратами и инфекционный контроль» Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. Москва, 2016.
23. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004: 253-70.
24. Страчунский Л.С. Бета-лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005, 7(1): 92-96.
25. Цыганко Д.В., Журавлева М.В., Бердникова Н.Г. Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика и лечение осложнений. Материалы XIV научно-практической конференции. Москва, 2016: 33-36.
26. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. 2014.
27. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск, 2005: 32-40.
28. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология*, 2008, 2.
29. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consillium Medicum*, 2007, 1: 75-79.
30. Яковлев С.В. Рафальский В.В. Сидоренко С.В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). *РМЖ*, 2015, 3: 115.
31. Руководство IDSA по лечению острого бактериального риносинусита у детей и взрослых. *Вестник практического врача. Спецвыпуск 2*, 2012.
32. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации. М.: СПб., 2014.
33. Mandell LA et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(suppl 2): 27-72.
34. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 1998, 113(6): 1542-48.
35. Дворецкий Л.И. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: больные с риском плохого ответа на антибактериальную терапию. *Фарматека*, 2011, 10(223): 38-42.
36. Ballinger MN, Standiford TJ. Postinfluenza bacterial pneumonia host defenses gone awry. *J. Interferon. Cytokine. Res.*, 2010, 30 (9): 643-652.
37. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничные пневмонии у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010.