

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!»

Р.С.Козлов[✉], Н.Г.Астафьева, И.В.Гамова, Т.Е.Липатова, Е.В.Лучинина, О.А.Макарова, О.В.Мареев, Е.В.Михайлова, А.П.Ребров, А.А.Решетников, О.В.Решетько, Ю.М.Спиваковский, Р.Н.Стешенко, А.М.Фисун, И.Г.Швиденко, А.А.Шульдяков

[✉]Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Для цитирования: Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!». *Consilium Medicum*. 2015; 3: 38–41.

For citation: Resolution of the Summit experts on antimicrobial therapy: «Less words, more action!». *Consilium Medicum*. 2015; 3: 38–41.

О проблемах антибиотикорезистентности (АБР) в последние годы говорят одновременно и много, и мало. Правительства многих стран Европы серьезно обеспокоены сложившейся ситуацией. В частности, правительство Великобритании предложило создать комиссию по разработке рекомендаций для создания новых антибиотиков (АБ). По словам британского премьер-министра Дэвида Кэмерона, комиссия экспертов займется анализом трех важнейших вопросов: рост числа резистентных микроорганизмов, неспособность фармакологических компаний разработать новые классы АБ в течение почти четверти века и чрезмерное употребление АБ. Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения «Устойчивость к противомикробным препаратам», опубликованному в апреле 2014 г., устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) создает угрозу для эффективного проведения профилактики и лечения постоянно возрастающего числа инфекций. В отношении этой возрастающей серьезной угрозы для здоровья людей во всем мире необходимы действия со стороны всех государственных секторов и общества. Эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже существует в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом человеке, независимо от возраста. Профессор Найджел Браун, президент Британского общества общей микробиологии, заявил, что сотрудничество между микробиологами и другими специалистами является главным фактором в разработке новых подходов к решению проблемы АБР.

При неэффективности стартовой терапии врачи вынуждены использовать альтернативные антибактериальные препараты (АБП), которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности. Поэтому все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся АБП с учетом спектра их активности и профиля АБР основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических АБП могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению.

У ведущих специалистов, определяющих политику антибактериальной терапии (АБТ) в регионе, не всегда есть возможность прямого выхода со своими предложениями к регулирующим органам, в частности к Министерству здравоохранения Российской Федерации. Мы живем в эпоху, когда организаторы здравоохранения прислушиваются к мнениям профессионального медицинского сообщества. Поэтому было решено отойти от обычного формата конференции и провести Саммит специалистов по антимикробной терапии. Первый саммит был успешно проведен в Самаре, позднее состоялись саммиты в Екатеринбурге, Санкт-Петербурге и Новосибирске.

15 декабря 2014 г. в Саратове под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!». В резолюции саммита мы постараемся донести мнение ведущих специалистов, представляющих медицинское сообщество, до организаторов здравоохранения.

Основной темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с АБР и перспектив использования разных классов АБП при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

Также рассматривались вопросы разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении АМП. В связи с этим не осталась без внимания и такая важная тема, как нежелательные явления при применении лекарственных средств. Доктора обменялись мнениями в отношении эффективности и безопасности разных генерических АБП.

Кроме того, подробно были рассмотрены вопросы эмпирической монотерапии и комбинированной терапии бактериальных инфекций на амбулаторном и госпитальном этапе. В процессе дискуссии обсуждались критерии для выбора и назначения β-лактамов, макролидов или фторхинолонов при лечении инфекций дыхательных путей. Всеми участниками была подчеркнута важность обучения врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения АМП.

Открывая саммит, профессор Р.С.Козлов выступил с сообщением на тему АБР основных респираторных патогенов и безопасности применения АМП.

В докладе было подчеркнуто, что для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса АМП – β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие перечисленные группы АБ не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Общезвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28 до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам, а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для Азиатского региона.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе

многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%. В первом квартале 2015 г. будут опубликованы результаты проспективного исследования ПеГАС с обновленными данными о состоянии АБР в РФ.

По данным проспективных исследований, частота штаммов *Streptococcus pyogenes*, нечувствительных к кларитромицину, в России не превышает 0,6%. Что касается *Haemophilus influenzae*, то, по российским данным, наиболее высокая частота устойчивости отмечается к ко-тримоксазолу (24,1%). В РФ практически не встречаются штаммы гемофильной палочки, которые продуцируют β-лактамазы. Поэтому при инфекциях, вызванных *H. influenzae*, не всегда оправданно назначение ингибиторозащищенных пенициллинов. Также в таких случаях можно использовать макролиды и фторхинолоны. Но стоит помнить, что только 2 макролида обладают клинически значимой активностью в отношении гемофильной палочки – это азитромицин и кларитромицин. Нечувствительность к амоксициллину составляет не более 1,2%. Не выявлено штаммов, резистентных к цефтриаксону, азитромицину и кларитромицину. *Moraxella catarrhalis* в большинстве случаев продуцирует β-лактамазы, что диктует необходимость использования защищенных пенициллинов, современных макролидов или респираторных фторхинолонов.

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит «новым макролидам». Типичный представитель этой группы кларитромицин активен в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях он показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспоридами и фторхинолонами. Кроме того, имеется многолетний опыт успешного применения кларитромицина в составе эрадикационных схем для лечения пациентов с хеликобактерной инфекцией. Таким образом, кларитромицин может быть использован как препарат выбора для лечения инфекций респираторного тракта и хеликобактерной инфекции.

Эффективность кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких и внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований. Кларитромицин доказал свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима АБТ (цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП. При лечении таких больных одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β-лактама и макролида позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП.

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные АМП при рациональном применении обладают хорошим профилем безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные АБ являются одной из самых безопасных групп АМП и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим клас-

сам АМП, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикоассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции разных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

Профессор Р.С.Козлов также отметил, что в последние годы резко возросла со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Минздрава России поддержка исследований, направленных на сдерживание АБР. Так, например, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается разработкой стратегических направлений по данной проблеме. Проведение саммитов подобного формата позволит оформить и консолидировать мнение ведущих специалистов во всех регионах РФ и донести наши идеи до Минздрава России и Правительства РФ.

После завершения доклада дискуссия продолжилась. Одной из первых тем для обсуждения стала эпидемиологическая ситуация в регионе.

В Саратовской области с 2011 г. введена обязательная регистрация всех случаев ВП. Заболеваемость ВП в регионе в 2011 г. составила 337,67 случаев на 100 тыс. взрослого населения, а в 2012 и 2013 гг. – 416,01 и 519,7 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Показатели заболеваемости среди детского населения в 2011, 2012 и 2013 гг. составили соответственно 805,09, 988,29 и 1232,75 на 100 тыс. населения. Заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями и гриппом в целом остается стабильной, а в 2011–2013 гг. показатели даже были ниже среднероссийских. Заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями в Саратовской области за 11 мес 2014 г. составила 16 339,9 на 100 тыс. населения, а гриппом – 11,1 на 100 тыс. населения.

Во время саммита наибольшее время заняло обсуждение вопросов рационального применения и выбора АМП.

При обсуждении перспектив использования разных классов АБП в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей участники саммита отметили, что в современных условиях при лечении респираторных инфекций как в стационаре, так и в амбулаторных условиях современные макролиды используются наряду с аминопеницилинами. Также была затронута важная тема выбора стартовой АБТ респираторных инфекций. Существует мнение, что препаратами выбора при лечении респираторных инфекций должны быть β-лактамы АБ (например, пенициллины или цефалоспорины), а современные макролиды и фторхинолоны назначаются только при непереносимости β-лактамов или пациентам с факторами риска (ФР)/более тяжелым течением заболевания. Нередко используется условное деление АМП на средства первого выбора и альтернативы. При этом доктора не всегда уточняют у больного факт предшествующей АБТ. Например, если пациент принимал β-лактамы АБ в течение предшествующего месяца, в такой ситуации необходимо назначение современного макролида, и наоборот. Кроме того, согласно современным представлениям, в случае если пациенту в предшествующие 30 дней назначался 14- или 15-членный макролид, нет смысла в назначении любого 16-членного макролида, например джозамицина. Участники совещания подтвердили, что основополагающим правилом для всех докторов, занимающихся лечением инфекций, должен стать тщательный сбор анамнеза с указанием предшествующей АБТ в медицинской документации.

Как отметил А.А.Решетников, заведующий отделением реанимации ГКБ №2 г. Саратова, неадекватная стартовая терапия и позднее назначение АМП при инфекционных заболеваниях, в частности при пневмонии, приводят к увеличению летальности. Выбор адекватного режима АБТ основывается на оценке спектра предполагаемых актуальных возбудителей, условий возникновения инфекции (во внебольничных условиях или в стационаре) и ее локализации. Эмпирическая терапия инфекций проводится с учетом принадлежности пациента к одной из трех групп: 1-я группа – внебольничная инфекция возникла у пациента без ФР; 2-я – внебольничная инфекция возникла у пациента с ФР наличия резистентных возбудителей и, наконец, 3-я – пациенты с госпитальной инфекцией. В первом случае возможно назначение пенициллинов или макролидов, во втором случае используются цефалоспорины IV поколения и карбапенемы. При госпитальных инфекциях используется деэскалационная терапия. Как отметил А.М.Фисун, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ОКБ г. Саратова, доктора предпочитают назначать комбинированную АБТ в 54,8% случаев, что связано с тяжестью состояния пациентов и предшествующей длительной АБТ. Кроме того, реаниматологи отметили, что при лечении жизнеугрожающих инфекций важно быть уверенным в качестве назначаемого АМП.

По словам Р.Н.Стешенко, главного внештатного пульмонолога, заведующего пульмонологическим отделением саратовской ОКБ, все чаще в стационаре стала использоваться ступенчатая АБТ, а при тяжелой ВП доктора назначают комбинированную терапию β-лактамом в сочетании с современным макролидом внутривенно. За счет использования преимуществ ступенчатой терапии удалось не только снизить затраты, но и сократить средний койко-день до 10. В то же время с сожалением было отмечено, что некоторые доктора при лечении пациентов с пневмониями на амбулаторном этапе все еще продолжают назначать цефазолин и ципрофлоксацин, поэтому для лечения таких пациентов в стационаре препаратом выбора становятся современные макролиды.

По мнению профессора А.П.Реброва, заведующего кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского, практикующие врачи в большей части случаев назначают адекватную АБТ, но все еще бывают случаи использования линкомицина и цефазолина при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей. Для того чтобы избежать распространенных ошибок, важно увеличить количество времени, которое посвящено обучению врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения АМП.

Главный внештатный специалист по гериатрии профессор Т.Е.Липатова отметила, что терапия инфекций должна быть по возможности индивидуализированной, особенно у пожилых пациентов. При лечении инфекций в амбулаторных условиях врачи назначают АБ эмпирически с учетом спектра актуальных возбудителей. Препаратами выбора могут быть пенициллины или современные макролиды. При этом доктору необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия, сопутствующие заболевания и риск нарушений сердечного ритма. А при правильном подборе лечения и оценке всех ФР в реальной клинической практике доктор практически не видит случаев кардио- и гепатотоксичности, связанной с приемом АМП.

Профессор Н.Г.Астафьева, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского, справедливо заметила, что любой доктор в своей ежедневной практике сталкивается с НЛР, но не все сообщают об этих НЛР. Вопрос об отмене лекарственного препарата, вызвавшего НЛР, во многом зависит от тяжести, вида реакции, других факторов и всегда решается индивидуально. Но если речь идет о лекарственной

аллергии, то препарат нужно обязательно отменять и учитывать возможные перекрестные аллергические реакции. Например, при возникновении аллергической реакции на пенициллины нельзя исключить вероятности развития перекрестной аллергической реакции при назначении цефалоспориновых АБ. Этот факт уже давно зафиксирован в инструкциях к указанным препаратам. В случае необходимости повторного назначения β -лактаманного АБ пациенту с аллергией на пенициллины такое решение может принять только специалист-аллерголог.

Большинство участников саммита подтвердили, что НЛР при применении лекарственных средств являются неизбежным явлением и должны учитываться при назначении того или иного препарата. В целом качественные АБП, назначенные доктором в соответствующих дозах и по показаниям в соответствии с инструкцией, характеризуются благоприятным профилем безопасности. Кроме того, следует помнить, что случаи неэффективности АМП также относятся к НЛР и должны сообщаться докторами в центры регистрации НЛР. Такая практика может стать дополнительной подспорьем для Росздравнадзора в плане пострегистрационного контроля качества препаратов и, вероятно, сможет обеспечить защиту от «псевдогенериков». Также необходимо избавляться от мифов о гепато- и кардиотоксичности широко используемых АБП, иначе мы можем потерять целый класс АБП и получить высокие уровни резистентности к другим классам АБ, которые будут назначаться чаще.

Многие участники саммита согласились с позицией, что несмотря на то, что генерические препараты являются важным инструментом снижения общих затрат здравоохранения, по целому ряду из них отсутствуют адекватные исследования эффективности и безопасности по сравнению с оригинальными препаратами. Несколько исследований, проведенных в РФ, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и более быстрому росту резистентности к целому классу АБ. В настоящее время рассматривается возможность внесения поправок к Федеральному закону №61. Согласно предложенным поправкам для регистрации новых генериков необходимо будет проводить исследования биоэквивалентности регистрируемого генерика по сравнению с оригинальным препаратом, а не любым уже зарегистрированным генериком, как зачастую делали ранее. Некоторые участники саммита поделились мнением, что встречались в своей практике со случаями терапевти-

ческой неэффективности генериков при лечении пациентов с ВП. В отличие от, например, препаратов инсулина, к сожалению, АМП не относятся к группе лекарственных препаратов, при назначении которых можно четко объективизировать клиническую эффективность. С АМП дело обстоит намного сложнее. Действительно, генерические препараты могут отличаться по эффективности, не у всех генериков инструкции соответствуют оригинальному препарату. Кроме того, доктора обычно не сообщают о неэффективности АМП, что могло бы помочь выбраковывать некачественные генерики. Не меньшим подспорьем для докторов стало бы создание национальной базы данных или книги, аналога «Оранжевой книги» (Orange Book) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, в которой бы регистрировались только качественные воспроизведенные препараты. Но эти вопросы пока остаются нерешенными.

Участники саммита единогласно поддержали мысль о том, что при лечении тяжелых и жизнеугрожающих инфекций многие доктора предпочли бы назначать только высококачественные препараты. Профессор Р.С.Козлов особенно подчеркнул, что при лечении инфекций АБ должен быть или оригинальным, или качественным генериком, терапевтически эквивалентным оригинальному препарату.

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что β -лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны сохраняют свое место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Профиль резистентности основных возбудителей амбулаторных инфекций свидетельствует о возможности использования «новых макролидов» в качестве препаратов выбора при лечении данных инфекций. Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать его для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. НЛР при применении современных АМП при правильном режиме дозирования и пути введения, а также соблюдении пациентом правил приема в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны разных органов и систем, являются обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения.

Саратов, 15 декабря 2014 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Р. С. Козлов – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru
Н. Г. Астафьева – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
И. В. Гамова – канд. мед. наук, доц., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Т. Е. Липатова – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Е. В. Лучинина – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
О. А. Макарова – канд. мед. наук, доц., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
О. В. Мареев – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Е. В. Михайлова – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
А. П. Ребров – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
А. А. Решетников – канд. мед. наук, МУЗ ГКБ №2 им. В.И.Разумовского, Саратов
О. В. Решетько – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Ю. М. Спаваковский – канд. мед. наук, доц., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Р. Н. Стещенко – канд. мед. наук, ГУЗ ОКБ, Саратов
А. М. Фисун – канд. мед. наук, ГУЗ ОКБ, Саратов
И. Г. Швиденко – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
А. А. Шульдяков – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России