



ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ КАК РЕЗУЛЬТАТ СОБЛЮДЕНИЯ ПРИНЦИПОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Мухитдинова М.И., Карабекова Б.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Аннотация. Соблюдение принципов антибактериальной терапии поможет врачам эффективно и безопасно применять антибактериальные препараты, снизить развитие резистентности микробов к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антимикробный препарат, антибиотики, принципы терапии, резистентность, респираторные заболевания, респираторные инфекции, доза, режим дозирования, эффективная терапия, безопасная терапия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20-50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано не оправданным [25, 28-30]. Избыточное применение антибиотиков, неконтролируемое применение их, самолечение пациентами, недостаточные дозы, несоблюдение режима дозирования, широкое применение воспроизведённых препаратов с недоказанной биоэквивалентностью и сомнительным качеством привело к появлению и распространению антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Соблюдая принципы антибактериальной терапии обеспечить эффективное и безопасное применение антибактериальных препаратов при респираторной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ применения антибактериальных препаратов на практике в клинике ТашПМИ; анализ литературных данных о применении антибактериальных препаратов при респираторных заболеваниях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Последнее десятилетие ознаменовалось широким распространением антибиотикорезистентных штаммов наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего, дыхательных путей (пневмококк), что требует, внедрения мероприятий по сдерживанию

распространения резистентности в плане соблюдения принципов выбора антибиотика и его дозирования при лечении респираторных инфекций [2, 15, 16, 17].

В отделении пульмонологии клиники ТашПМИ у больных респираторной инфекцией назначались следующие антибиотики: 68% больных получали цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) и 4 поколения (цефепим), 32% больных – аминопенициллины (ампициллин, амоксиклав). Антибиотики получали дети, у которых высокая температура тела наблюдалась более 3-5 дней, что свидетельствовало о присоединении бактериальной инфекции. Дозы соответствовали возрасту и тяжести состояния, режим дозирования соблюдался, курс антибиотикотерапии составил в среднем 5-7 дней.

При назначении антимикробных средств необходимо соблюдать принципы антибиотикотерапии.

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: определённая или предполагаемая бактериальная инфекция. Главный принцип – целенаправленное назначение антибактериального препарата в соответствии с чувствительностью возбудителя. При выборе антимикробных препаратов необходимо учитывать характер возбудителя и его чувствительность к антибиотикам. Необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями. Антибактериальный препарат нужно выбирать так, чтобы он обладал максимальной эффективностью и минимальной токсичностью в сочетании с наименьшей стоимостью. Необходимо избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью. Евразийские рекомендации по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике обращают внимание на разделение антибактериальных средств на 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления препаратов на средства выбора и альтернативные. 1-я линия: препарат, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и максимально безопасный для пациента; при большинстве респираторных инфекций антибиотиком 1-й линии является амоксициллин, при некоторых инфекциях (например, ХОБЛ) также амоксициллин/клавуланат; 2-я линия: препарат активен против основных возбудителей, применяется при высокой вероятности резистентности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, сложных клинических ситуациях; к препаратам 2-й линии терапии острых



инфекций дыхательных путей отнесены амоксициллин/клавуланат и пероральные цефалоспорины II–III поколений – цефиксим, цефдиторен и цефуроксим аксетил ;3-я линия: анафилаксия на бета-лактамы, отсутствие эффекта от предыдущей терапии, невозможность назначения антибиотиков 1-й или 2-й линии; к препаратам 3-й линии отнесены 14- и 16-членные макролидные антибиотики – кларитромицин и джозамицин с указанием на предпочтительный выбор джозамицина при респираторных инфекциях из-за более низкого уровня резистентности *S.pneumoniae* и *S.pyogenes*, а также респираторные фторхинолоны – левофлоксацин и моксифлоксацин. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей у взрослых, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди возбудителей респираторных инфекций, что и наблюдается в этом классе антибиотиков [6, 9]. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях [9, 10, 12]. Кроме того, нельзя считать азитромицин безопасным антибиотиком, так как он кардиотоксичен и ряд исследований отмечают повышение риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов [19]. Назначение фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и по риску антибиотикоассоциированной суперинфекции (нарушения микроэкологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск, вызванной *C. difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулёза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Управления по лекарственным препаратам и пищевым продуктам США (Food and Drug Administration), призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита [18,20]. Этой позиции придерживаются эксперты Европейского медицинского агентства (ЕМА), рекомендовав ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике, в тех ситуациях, когда возможно применение других антибиотиков [11].

2. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.

3. При выборе антимикробных препаратов необходимо учитывать особенности состояния организма пациента. К особенностям состояния организма пациента относят возраст, наличие аллергических проявлений, функции почек и печени. У детей из-за их токсичности запрещено использование некоторых препаратов: фторхинолонов – до 16 лет, тетрациклинов – до 8 лет. У больных со сниженной клубочковой фильтрацией

дозы препаратов, выводимых в основном почками, снижают путем удлинения интервалов между введениями и/или снижения разовых доз. При нарушении функции печени не используют антибиотики, которые выводятся из организма в основном с желчью. Во время беременности нельзя назначать препараты с эмбриотоксическим действием: тетрациклины, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ко-тримоксазол (бисептол), фторхинолоны, аминогликозиды. У беременных можно применять β -лактамы и макролиды,

4. Необходимо избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных средств. Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике. В большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики, при этом не все острые респираторные инфекции имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций (в педиатрической практике – большая часть) вызываются вирусами, на которые антибиотики не действуют; более того, профилактическое назначение антибиотиков при ОРВИ и гриппе также не оправдано с позиций доказательной медицины, так как в этих случаях антибиотики не способны предотвратить развитие бактериальных осложнений, таких как пневмония [6, 7]. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20–50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано не оправданным [1, 13].

5. Выбор удобной лекарственной формы препарата – одна из ключевых проблем в педиатрии. Наименее травматичным является оральный путь введения препаратов. Среди оральных препаратов детские формы (сиропы, суспензии, порошки или гранулы для их приготовления) характеризуются не только хорошими вкусовыми свойствами, но и точностью дозировки.

Для перорального применения антимикробных препаратов эффективны инновационные лекарственные формы солютаб: амоксициллин («Флемоксин Солютаб»), амоксициллин – клавуланат («Флемоклав Солютаб»), джозамицин («Вильпрофен Солютаб»). Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью [3, 8], и их назначение способствует сдерживанию антибиотикорезистентности [5]. Эксперты ВОЗ и UNICEF также рекомендуют использование у детей антибиотиков в форме диспергируемых таблеток. Кроме того, благоприятные органолептические свойства повышают комплаентность. При наличии периферического венозного катетера из парентеральных путей введения более приемлем внутривенный как менее травматичный. Внутримышечный путь следует использовать кратковременно и после наступления эффекта, через 2 дня нормальной температуры, при неосложненных инфекциях необходимо переходить на оральный прием аналогичного препарата (ступенчатая терапия).



6. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика, что подразумевает назначение антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии. С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности пациентам необходимо соблюдать предписанный режим применения антимикробного препарата (суточная доза, кратность приема, длительность применения). Антибиотик должен создавать терапевтическую концентрацию в очаге инфекции. Большой объем внеклеточной жидкости ребенка требует использования больших, по сравнению со взрослыми, доз препаратов в расчете на 1 кг массы тела. Из-за низкой клубочковой фильтрации, а также незрелости ферментативных систем печени новорожденным вводят меньшие суточные дозы большинства антибиотиков. Факторами риска респираторной инфекции, вызванной полирезистентными пневмококками, являются: применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, дети и взрослые, проживающие в домах длительного ухода. У таких больных необходимо увеличение суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости. Рекомендовано увеличение суточной дозы амоксициллина у взрослых с 1,5 до 3 г в сутки и у детей с 50–60 до 80–90 мг/кг в сутки. Такие же рекомендации представлены по увеличению суточной дозы амоксиклава.

7. Пациенты должны быть информированы о вреде несоблюдения предписанного режима дозирования антибактериального препарата и опасности самолечения антибиотиками.

8. Первичную оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить через 48–72 часа после начала лечения. Наступление эффекта указывает на правильность выбора антибиотика (снижение температуры ниже 38°C, улучшение общего состояния, появление аппетита, уменьшение клинических проявлений). Это указывает на чувствительность возбудителя к препарату и позволяет продолжить его прием. Отсутствие эффекта антибактериальной терапии требует смены антибиотика.

9. При отсутствии данных о возбудителе и тяжелом течении заболевания необходимо применение комбинации препаратов для расширения антибактериального спектра. Современные антибиотики высокоэффективны в режиме монотерапии. Например, один антибиотик меропенем, из группы карбапенемов, у детей с тяжелой инфекцией обеспечивает такую же эффективность, как и комбинированное назначение 3-х препаратов (цефотаксим, амикацин, метронидазол).

10. Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя с тем, чтобы его инактивацию и элиминацию из организма осуществили иммунологические механизмы. При

острой инфекции может быть достаточным продолжение лечения в течение 2-х дней после падения температуры, улучшения состояния больного. Однако длительность терапии определяется не только непосредственным клиническим эффектом, но и необходимостью эрадикации возбудителя (полного уничтожения). При многих заболеваниях оптимальная длительность лечения установлена экспериментально с учетом эффекта, а также риска развития клинического и/или бактериологического рецидива, например, при пневмонии – 7-10 дней.

ВЫВОДЫ

1. Назначение антибиотиков оправдано только при подозрении на бактериальную инфекцию.
2. Соблюдение принципов антибактериальной терапии поможет врачам эффективно и безопасно применять антибактериальные препараты, снизить развитие резистентности микробов к антимикробным препаратам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология. 2016;13(5):425–30. DOI:10.15690/pf.v13i5.1636
2. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (1): 7–12.
3. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 168–75.
4. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и др. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2015;60 (1–2): 10–8.
5. Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А. и др. Распространение и механизмы устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (3–4): 23–9.
6. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016.
7. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016.



8. ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014; 16 (1): 57–9.

9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Престо, 2014.

10. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. №2045

11. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник поликлинического врача. 2018; 1: 28–32. / Resolution of the Expert Council "Empirical antibacterial therapy of respiratory infections and the risk factors of resistant flora". Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 1: 28–32. [in Russian]

12. Biedenbach DJ, Badal RE, Huang M-Y et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. Infect Dis Ther 2016; 5: 139–53.

13. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P et al. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. Crit Rev Food Sci Nutr 2015. [Epub ahead of print].

14. Huttner A, Harbarth S, Carlet J et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. Antimicrob Resist Infect Control 2013; 2: 31. Versalovic J. Manual of Clinical Microbiology. 10th edition. Vol. 1, 2. Washington: ASM PRESS, 2011.

15. Perez Trallero E, Martin Yerrero JE, Mazon A et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). Antimicrob Agents Chemother 2008; 54: 2953–9.

16. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 11: 7–11.

17. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58 (11): 6484–9. DOI: 10.1128/AAC.03344-14

18. Todose C, Bumbacea D, Bogdan M, Grupului BACTRO. Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenza* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study. Pneumologia 2011; 60 (1): 30–5.

19. WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]. 6th List [updated 2017 March; cited 2017 Oct 9]. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf
20. Yamaguchi K, Ohno A, Ishii Y et al. In vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 12866 clinical isolates obtained from 72 centers in 2010. *Jpn J Antibiot* 2012; 65 (3): 181–206.
21. Карабекова, Б., Мухитдинова, М., & Азизова, Р. (2023). Проблемы рационального использования лекарственных средств. *Журнал биомедицины и практики*, 7(3/1), 134-139. <https://doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-20>
22. Даминов, Р. У., Мирзакаримова, Ф. Р., Азизова, Р. А., & Мухитдинова, М. И. (2020). СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС. *Новый день в медицине*, (1), 188-192.
23. Агзамова, Назифа Валиевна, and Нозима Тохиржоновна Мавлянова. "ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННО-ИНТЕРАКТИВНЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ТАШПМИ В ПРЕПОДАВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ." ББК 74.026. 848 М 42 (2018): 170.
24. Карабекова, Б., Мухитдинова, М., & Азизова, Р. (2023). Проблемы рационального использования лекарственных средств. *Журнал биомедицины и практики*, 7(3/1), 134-139. <https://doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-20>
25. Норматова, К. Ю., Шерова, З. Н., & Шаабидова, К. Ш. (2020). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИБУКЛИНА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ. *Интернаука*, (4-1), 22-24.
26. Мавлянова, Н. Т., Шерова, З. Н., Шаабидова, К. Ш., & Норматова, К. Ю. (2021). ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. *Электронный периодический рецензируемый научный журнал «SCI-ARTICLE. RU»*, 15.
27. Азизова, Р., & Шерова, З. (2023). Рациональная реабилитационная терапия больных, перенесших COVID-19 с бронхолегочными заболеваниями. *Актуальные проблемы педиатрической фармакологии*, 1(1), 77-78.
28. Касымова, Ш. Ш., Г. Э. Хакбердиева, and Ш. А. Абдуразакова. "Эффективность применения интерактивных методов обучения в медицинских вузах." *Стратегии и тренды развития науки в современных условиях* 1 (2020): 12-16.
29. Мавлянова, Н., & Агзамова, Н. (2023). Возможности клинико-экономического анализа в оптимизации выбора лекарственных препаратов. *Актуальные проблемы педиатрической фармакологии*, 1(1), 120-127.
30. Маматова, Н. М., Айтжанова, Н. Ж., & Ермекбаева, А. У. (2010). Распространенность курения среди учащихся городских общеобразовательных школ. *Наркология*, 9(3), 88-90.