

Рациональная антибактериальная терапия – путь к сохранению активности антибиотиков

А.В. Голуб, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проблема инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, является сегодня предметом особой обеспокоенности как врачей, так и организаторов здравоохранения, что связано с огромными социальными и экономическими потерями их сопровождающими. Бесконтрольное использование антимикробных препаратов и закономерное селективное давление, а также феномен «параллельного ущерба» относят в настоящий момент к наиболее важным причинам критического ухудшения глобальной микроэкологии и, как следствие, снижения активности антибиотиков. Стратегии использования последних и рациональная антибактериальная терапия, основанная на стратификации пациентов по риску наличия «проблемных» микроорганизмов, является сегодня путем к сохранению активности антибиотиков в будущем.

Ключевые слова: рациональная антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, стратификация риска

Введение. Изобретение и начало использования антимикробных препаратов (АМП) открыло для человечества поистине новую страницу истории существования без риска смерти от банальных, по сегодняшним меркам, инфекционных заболеваний. Полагаем, что наблюдаемый гигантский технологический скачок и прогресс во всех областях жизнедеятельности человека, обусловлен во многом и тем, что за относительно непродолжительный период времени АМП спасли и продолжают спасать, пожалуй, сотни миллионов человеческих жизней, что привело к непропорциональному росту численности населения земли.

Однако необходимо хорошо понимать, что несмотря на продолжающуюся эру пенициллина, ставшего широко доступным в том числе благодаря разработке компанией «Сандоз» его пероральной формы – феноксиметилпенициллина, оптимизм синтеза новых классов антибиотиков в начале и середине прошлого века сменились к концу столетия трезвой переоценкой всех сторон применения таких препаратов и четким пониманием определенных немаловажных проблем, связанных с их применением.

Первый пероральный антибиотик – феноксиметилпенициллин – был разработан в 1951 году компанией «Сандоз». Это событие стало знаковым в истории, так как впервые антибиотический препарат стал доступен для действительно большого числа пациентов. На сегодняшний день антибиотики «Сандоз», такие как Амоксиклав®, Абактал®, Флексид®, Эдицин® и другие, помогают людям более чем в 125 странах мира. Спустя немногим более 60 лет после разработки первого перорального антибиотика, компания «Сандоз» владеет 140 патентами, связанными с антибиотиками, и продолжает инвестировать в производство и инновации в данной сфере. Интересный факт о компании – только для одних антибиотиков ежедневно проводится более 1700 тестирований контроля качества продукции.

В настоящий момент известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлени-

ем на возбудителей заболевания, что ведет к закономерному росту устойчивости последних. Известны несколько видов приобретенной резистентности, зависящие от вида микроорганизма и отличающиеся по механизму реализации [1].

Регулярные сообщения о выделении штаммов микроорганизмов, устойчивых к отдельным АМП, стали появляться в медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. Однако бурное развитие микробиологической и фармацевтической науки обуславливало как быстрое появление новых представителей внутри известных классов АМП, так и синтез инновационных препаратов. Как правило, «старшее» поколение антибиотиков или представители нового класса АМП обладали более широким антимикробным спектром, а также способностью преодолевать механизмы резистентности возбудителей вследствие большей активности.

Легкомысленный оптимизм быстрых побед над инфекциями, связанный с высокой эффективностью создаваемых препаратов, привел к плачевному положению нерационального использования АМП в 90-х гг. XX века, следствием чего стали глобальный экологический проигрыш, колоссальный темп роста устойчивости микроорганизмов и неэффективность известных антибиотиков на фоне замедления темпов появления их новых представителей [2, 3]. Такие обстоятельства привели к разработке принципов рационального использования АМП для терапии и профилактики инфекционных заболеваний.

Другим, еще более негативным феноменом-последствием использования АМП является т.н. «параллельный ущерб», заключающийся в селекции полирезистентных микроорганизмов. Отличительным моментом параллельного ущерба как более широкого понятия, является селекция резистентности не только и не столько среди штаммов возбудителей, на которых была направлена антибактериальная терапия (АБТ), но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологиче-

ски значимыми, более того – среди микроорганизмов, изначально даже не входивших в спектр активности препарата. Именно поэтому рациональность использования АМП, под которой в первую очередь подразумеваются адекватность выбора показаний, дозы и длительности применения препарата, отражается на выраженности параллельного ущерба лишь отчасти [3].

Известно, что применение различных классов антибиотиков сопровождается различным по выраженности параллельным ущербом. Комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз и карбапенемы являются в этом смысле относительно безопасными [4, 5].

Настораживающим фактом является и то, в последнее десятилетие выделение резистентных возбудителей и от пациентов с внебольничными инфекциями уже является «нормальным» явлением. Клинически значимый рост устойчивости к пенициллину и макролидам впервые продемонстрировали пневмококки, как возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей (ИДП) [6]. Проблема селекции внебольничного метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и вызванных им инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) уже стала реальной в ряде зарубежных стран [7, 8]. В начале текущего тысячелетия исследователями отмечена тенденция роста продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) грамотрицательными энтеробактериями – возбудителями осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) и инфекций мочевых путей (ИМП) [9].

Таким образом, помимо отчетливой положительной роли в судьбе отдельно взятого человека с инфекционным заболеванием, АМП играют отрицательную роль для социума в целом, опосредуя колоссальные социальные и экономические потери от инфекционных заболеваний, вызванных устойчивыми микроорганизмами.

Понимание актуальности проблемы заметного роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на фоне относительной стагнации в деле появления новых препаратов привело к переоценке практики их использования. Исследование тенденций роста резистентности, изучение феномена «параллельного ущерба» и законов распространения «проблемных» микроорганизмов, привели к формулированию различных по эффективности принципов рационального использования АМП, реализующихся в локальных и глобальных политиках (стратегиях) их применения.

Возможные стратегии снижения темпов роста антибиотикорезистентности и минимизации параллельного ущерба. Широкая практика нерационального использования АМП является основной причиной роста резистентности возбудителей и «параллельного ущерба». Логично, что специальные мероприятия – программы по надзору за использованием АМП являются основным способом как сдерживания резистентности возбудителей и минимизации параллельного ущерба, так и средством существенной экономии денежных средств, затрачиваемых на здравоохранение [10]. Здесь необходимо подчеркнуть, что политики (стратегии) использования АМП являются

гораздо более широкими понятием, нежели чем просто принципы рациональной АБТ. Последние имеют прикладное значение скорее для амбулаторного звена, в то время как стратегии больше применимы в стационаре.

Обычно подобные программы состоят из ряда рекомендаций, а последние, исходя из принципов доказательной медицины, имеют различные силу и качество доказательной базы (табл.1) [11]. Ниже приведем рекомендации, внедрение которых обладает доказанной эффективностью [10].

Таблица 1. Категории силы и качества рекомендаций

Сила рекомендаций	
A	Хорошие доказательства в поддержку внедрения
B	Умеренные по силе доказательства в поддержку внедрения
C	Слабые доказательства в поддержку внедрения
Качества доказательств	
I	Доказательства получены в ≥ 1 рандомизированном, контролируемом исследовании
II	Доказательства получены в ≥ 1 хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации
III	Мнение авторитетных исследователей, основанное на личном опыте, описательных исследованиях, заключении экспертных комитетов

1. Для внедрения в стационаре программ надзора за использованием АМП необходим ряд организационных мероприятий, основным из которых является создание специального мультидисциплинарного комитета. В «комитет» должны входить инфекционист и клинический фармаколог (A-II), а также клинический микробиолог, больничный эпидемиолог и специалист по инфекционному контролю (A-III). Неотъемлемой частью эффективной работы «комитета» является взаимодействие со специалистами по инфекционному контролю в стационаре, фармацевтами, членами терапевтического комитета (A-III). Внедрять программы контроля следует под предлогом повышения качества оказания медицинской помощи и обеспечения безопасности пациентов (A-III). Члены «комитета» должны быть наделены соответствующими властными полномочиями и иметь доступ к информации по уровню потребления АМП (A-III).

2. Существует две стратегии, составляющие основу для программ по надзору за использованием АМП:

a. **Проспективный аудит с интервенционной составляющей и «обратной связью».** Проспективная оценка использования АМП, сопровождающаяся тесным взаимодействием между членами «комитета» и специалистами, непосредственно осуществляющими назначения АМП, является эффективным средством уменьшения частоты ненадлежащего использования антибиотиков (A-I). Элементом проспективного аудита может являться и де-эскалационная терапия.

b. **Формулярные ограничения и необходимость одобрения назначения определенных АМП.** Ограничение выбора АМП и необходимость получения одобрения для назначения определенного препарата может привести к незамедлительному и значительному снижению уровня потребления АМП (A-II), что может быть полезным в комплексе мероприятий при нозокомиальной вспышке инфекций (B-II). Роль ог-

раничительных (рестриктивных) мер в деле снижения резистентности возбудителей не столь ясна и однозначна, т.к. до сих пор не показаны долгосрочные эффекты данной стратегии, а простое «переключение» на альтернативные препараты так же может сопровождаться ростом резистентности (B-II). Поэтому в учреждениях, использующих ограничительные меры необходим тщательный мониторинг эффекта такой стратегии (B-III).

3. В дополнение к основным стратегиям по надзору за использованием АМП, следующие элементы должны быть первостепенными в работе «комитета» для оптимизации использования антибиотиков с обязательным учетом локальной специфики и ресурсов:

а. **Образование.** Является обязательным компонентом любой программы направленной на улучшения качества оказания медицинской помощи. Повышение уровня основных знаний может существенно влиять на приверженность специалистов внедряемой стратегии использования АМП (A-III). Образовательные мероприятия должны быть постоянными, а также сопровождаться обязательным активным внедрением стратегии использования АМП, в противном случае эффективность образования погранична и совсем недолговечна (B-II).

б. **Руководства.** Разработка и последующее внедрение клинических руководств по использованию АМП с учетом доказательных данных и сведений о локальной резистентности возбудителей может значительно улучшить практику назначения антибиотиков (A-I). Внедрение руководств может быть значительно облегчено образовательными мерами и наличием результатов исследований по влиянию руководства на потребление антибиотиков и клинические исходы (A-III).

с. **Формы для заказа АМП.** Специальные формы для заказа антибиотиков могут быть эффективным компонентом программы надзора за использованием АМП (B-II).

д. **Де-эскалационная терапия.** Коррекция стартовой эмпирической терапии направленной на широкий спектр возможных возбудителей заболевания АМП с более узким спектром активности возможна после определения чувствительности выделенного патогена. Такой подход позволяет снизить селективное давление от АПМ широкого спектра действия, приводит к снижению потребления антибиотиков, более того, является инструментом экономии средств (A-II).

е. **Оптимизация режима дозирования.** Оптимизация с учетом индивидуальных особенностей пациента, возбудителя, локализации инфекции, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик препарата является неотъемлемой частью программ по надзору за использованием АМП (A-II).

ф. **Ступенчатая терапия.** Перевод с парентерального на пероральный путь приема АМП позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, а также снизить стоимость оказания медицинской помощи (A-I). Четкое определение клинических критериев такого перевода может оказаться весьма полезным для внедрения положений ступенчатой терапии в практику (A-III).

4. Информационные технологии, такие как электронная история болезни (A-III), компьютеризированный лист врачебных назначений (B-II), программы

компьютерной диагностики (B-II) могут улучшить практику использования АМП вследствие запрограммированного учета индивидуальных характеристик пациента (в т.ч. состояния печени и почек), результатов культурального исследования и данных о локальной чувствительности патогенов, аллергического анамнеза, возможных лекарственных взаимодействий и стоимости препаратов. Компьютеризированные базы данных чувствительности патогенов и учета нежелательных лекарственных явлений, связанных с приемом АМП, позволяют отслеживать динамику изменения экологической картины стационара, мониторировать параметры безопасности применения антибиотиков (B-II).

5. Наличие локальной клинической микробиологической лаборатории является краеугольным камнем программы по надзору за использованием антибиотиков. Полученные из данной лаборатории сведения позволяют определить эпидемиологию резистентности возбудителей, оптимизировать применение АМП у отдельного пациента и в учреждении в целом, оценить эффективность мер инфекционного контроля или внедренной стратегии, направленной на уменьшения частоты ненадлежащего использования АМП (A-III).

б. Оценка интервенционного процесса (привела ли внедренная стратегия к желаемому изменению практики использования АМП?) и оценка результатов (привели ли внедренные меры к снижению уровня резистентности, предупредили ли ее возникновение или проявление других нежелательных эффектов, связанных с использованием АМП?) полезны для определения влияния программы по надзору за использованием АМП на практику назначения антибиотиков и картину резистентности возбудителей (B-III).

7. В настоящий момент недостаточно данных для одобрения рекомендаций, касающихся циклического использования АМП в стационаре, а также для широкого использования комбинированной АБТ с целью предупреждения развития или снижения уровня устойчивости возбудителей к антибиотикам (C-II). Действительно, замена одного АМП другим может временно уменьшить селективное давление и снизить резистентность к конкретному препарату. Однако возобновление использования АМП, скорее всего, приведет к повторной экспрессии детерминант резистентности в бактериальной популяции. Комбинирование же АМП имеет смысл только в узком клиническом контексте включая эмпирическую терапию жизнеугрожающих инфекций, вызванных возможно полирезистентными штаммами возбудителей, с целью расширения антибактериального спектра и повышения вероятности адекватной стартовой терапии (A-II).

При выборе стратегий, направленных на сдерживание роста устойчивости возбудителей к антибиотикам, как нам представляется, следует остановить свой выбор на тактике проспективного аудита. Подобный подход основан на оценке практики использования АМП с интервенционной составляющей (например, с внедрением протоколов терапии или профилактики инфекций), а также налаженной обратной связи и взаимодействии между клиницистами и специалистами комитета по

надзору за использованием антибиотиков. В данной стратегии, более того, предусмотрена возможность широкого внедрения де-эскалационной терапии.

Согласно нашим данным, только комплексный интервенционный подход, включающий проведение образовательных мероприятий для врачей, административную поддержку и активное внедрение протоколов использования антибиотиков способен радикально повлиять на практику назначения этого класса лекарственных средств [12].

Разновидности вынужденно «популярных» в России рестриктивных стратегий сдерживания роста устойчивости возбудителей подразумевают необходимость одобрения назначения некоторых АМП, они также могут быть основаны на циклическом использовании антибиотиков. Подобный подход не лишен недостатков, как показали результаты ряда исследований, ограничения выбора ряда АМП ведет, как правило, к компенсаторному увеличению доли использования других препаратов, что также может сопровождаться ростом резистентности [13, 14, 15].

Весьма перспективным аспектом оптимизации использования АМП может являться и сокращение длительности назначения препаратов. На сегодняшний момент доступны результаты ряда исследований, демонстрирующих как минимум равную эффективность коротких курсов АБТ при инфекциях, когда традиционно используют несравнимо более длительные курсы, как например при вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [16, 17]. Показано, что адекватное лечение приводит к значительному улучшению по всем клиническим параметрам в среднем уже на 6 день, а в течение второй недели АБТ обычно происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой и энтеробактериями. Таким образом, длительная терапия является фактором риска колонизации резистентными возбудителями, что может предвещать повторный эпизод заболевания [18, 19, 20].

Рациональная антибактериальная терапия.

Немаловажным аспектом для снижения роста резистентности и селекции возбудителей является не только проблема рационального использования АМП, но прежде всего вопрос необходимости использования данного класса лекарственных средств вообще. Известно, что назначение пациентам (особенно находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии) АМП при отсутствии на то показаний, т.е. развившегося инфекционного процесса, сопровождается риском как селекции устойчивых штаммов патогенов, так и риском инфицирования еще более резистентными штаммами [21, 22, 23, 24]. Для исключения показаний к назначению АМП должны использоваться не только клинические признаки инфекционного процесса, которые зачастую неспецифичны, но и более широко применяться объективные показатели, полученные при проведении микробиологических и иных исследований (количественные микробиологические тесты, обладающие большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с качественным исследованием; экспресс-методы определения бактериальных антигенов в моче; выявления антигенов в любом клиническом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР);

определение уровня неспецифического сывороточного маркера инфекции – прокальцитонина, С-реактивного белка и т.п.) [25, 26, 27].

При установленных показаниях этиологическая направленность АБТ является основополагающим условием успешного лечения пациента. Антибактериальный спектр препарата должен включать большинство возможных возбудителей инфекции в данной анатомической области. Помимо этого, назначаемый АМП должен преодолеть возможно приобретенные факторы резистентности патогенов при установлении определенного риска их присутствия.

В недавнем прошлом, основополагающим моментом выбора АМП являлось место возникновения инфекции – внебольнично или нозокомиально. Считалось, что для нозокомиальных инфекций риск присутствия множественно-резистентных возбудителей достаточно высок, в то время как для внебольничных инфекций он ничтожно мал. В настоящий момент ситуация кардинально меняется и микробный пейзаж даже внебольничных инфекций может включать устойчивые штаммы возбудителей.

Именно поэтому вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных, встает сегодня с особой остротой. В данном аспекте целесообразным представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволяет более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов и изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов вполне могут выступать возраст, факты АБТ в анамнезе, как и предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Таким образом, к пациентам 1-го типа (минимальный риск присутствия резистентных возбудителей) можно отнести субъектов со следующей совокупностью характеристик:

- ✓ пациенты молодого возраста без сопутствующих заболеваний;
- ✓ анемнестическое отсутствие АБТ в предшествующие 90 дней;
- ✓ не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

К пациентам 2-го типа (с вероятным наличием резистентных возбудителей) можно отнести субъектов со следующими характеристиками:

- ✓ пожилой возраст (старше 65 лет) и сопутствующая (в т.ч. множественная) патология;
- ✓ АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- ✓ наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

У пациентов 3-го типа риск выделения полирезистентных возбудителей чрезвычайно высок. Следующие характеристики позволяют отнести субъектов в данную категорию:

- ✓ пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (в т.ч. ХОБЛ, сахарный диабет, нейтропения, СПИД и другие иммунодефициты);
- ✓ АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- ✓ текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре.

Предлагаемый подход к повышению адекватности эмпирической АБТ является универсальным для любой инфекционной патологии. Например, в случае бактериальных респираторных инфекций в зависимости от нозологии в этиологической структуре здесь следует ожидать наличие пенициллиночувствительного пневмококка и обоснованно остановить свой выбор на природных или полусинтетических пенициллинах, цефалоспоринов (ЦС) I-II; в случае инфекции кожи и мягких тканей – метициллиночувствительного стафилококка и выбрать антистафилококковый пенициллин; при ИМП выбрать фосфомицин или препарат из группы нитрофуранов, ИЗП, классических фторхинолонов (ФХ) или ЦС; при ИАИ назначить ингибиторозащищенный пенициллин (ИЗП) или подобрать комбинацию ФХ или ЦС с метронидазолом.

Для пациентов 2-й группы при респираторных инфекциях можно ожидать большую этиологическую значимость гемофильной палочки или клебсиелл, способных продуцировать бета-лактамазы. Выбор ИЗП будет в таком случае адекватным. При ИКМТ повышается вероятность этиологической роли MRSA вследствие чего необходимо рассмотреть возможность назначения анти-MRSA препарата (ванкомицин, линезолид, цефтаролин, тигециклин). При ИМП и ИАИ возрастает риск наличия энтеробактерий, способных продуцировать БЛРС. В таком случае выбор карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенема) будет считаться адекватным.

Наибольшую клиническую проблему могут представлять пациенты 3-й группы. Под термином «полирезистентные» возбудители, как правило, подразумеваются неферментирующие грамотрицательные возбудители, такие, как синегнойная палочка и ацинетобактер. Именно для этой группы пациентов следует «зарезервировать» препараты с антисинегнойной активностью (некоторые ФХ и ЦС) для снижения селективного давления. Круг АМП, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментеров достаточно узок (карбапенемы, тигециклин, полимиксин), а зачастую, для гарантированного успеха потребуется и комбинация различных препаратов.

Приемлемые фармакокинетические свойства, т.е. создание и поддержание достаточных антимикробных концентраций в очаге инфекции в интервале дозирования, характерны для абсолютного большинства АМП, рекомендуемых при определенных инфекционных заболеваниях. Тем не менее, в свете накапливающихся сведений о природе инфекций и роли биопленок в их

возникновении желательным становится и сохранение активности антибиотиков в этих структурах [28]. При прочих равных условиях, наряду с основополагающей этиологической направленностью выбора АМП, необходимо уделить особое внимание также следующим вопросам:

1. Назначение антибиотика следует произвести неотложно при показанной в каждом конкретном случае системной АБТ. Если необходимо, взятие клинического материала для исследования осуществляют до введения первой дозы препарата.

2. До получения результатов культурального исследования и определения чувствительности патогена к АМП, при жизнеугрожающих или нозокомиальных инфекциях следует назначать АМП, или комбинацию последних, способных преодолеть возможную устойчивость патогена. После получения результатов идентификации следует скорректировать АБТ с учетом чувствительности выделенного патогенна/патогенов (деэскалационная терапия).

3. Путь введения АМП. Для терапии инфекций в амбулаторных условиях адекватным является пероральный путь назначения. В то время как для терапии тяжелых и жизнеугрожающих состояний в стационаре следует выбрать парентеральный путь. При стабилизации состояния пациента возможен перевод на пероральный путь введения (ступенчатая терапия).

4. Первоначальная оценка эффективности АБТ должна осуществляться в течение первых 48–72 часов по уменьшению симптомов интоксикации, облегчению состояния пациента, стиханию местных признаков воспаления. Тем не менее, краткосрочная негативная динамика симптомов, обусловленная массовой гибелью возбудителей с высвобождением токсинов, также может свидетельствовать об адекватности выбора АМП.

5. Длительность АБТ определяется индивидуально. Для абсолютного большинства инфекций вполне достаточно 5-7 дневных курсов. Однако здесь возможны значительные вариации (от 3 дневных при неосложненных ИМП, до продолжительностью в несколько недель при невозможности проведения адекватной санации инфицированных очагов панкреонекроза, например). Исчезновение некоторых (не всех!) клинических симптомов инфекции (лихорадка, лейкоцитоз) может являться обоснованием к отмене системной АБТ. Персистенция симптомов на фоне «адекватного» выбора АМП свидетельствует либо о наличии устойчивого возбудителя, либо предполагает дальнейший диагностический поиск и/или возможную хирургическую санацию очага инфекции.

6. Назначение АМП следует проводить в строгом соответствии с инструкцией, показаниями и с соблюдением рекомендованных путей введения.

Тщательное и добросовестное выполнение вышеприведенных требований является в высокой степени гарантией клинического и микробиологического выздоровления пациентов с инфекционной патологией. В свою очередь эрадикация возбудителя является залогом предупреждения возникновения резистентности и/или прекращения циркуляции устойчивого штамма.

Заключение. Известные результаты уже проведенных исследований свидетельствуют о возможном снижении частоты появления и темпов роста резистентности патогенов пока лишь в локальных условиях отдельных учреждений здравоохранения, а систематизированные эндемические данные по эффективности программ по надзору за использованием АМП отсутствуют, что несколько не уменьшает потенциал таких мероприятий при их глобальном внедрении [29]. Использование проспективных интервенционных стратегий вкпе с рекомендациями по оптимизации использования АМП представляется нам более предпочтительным по сравнению с рестриктивной политикой применения АМП.

Полагаем, что широкая популяризация принципов рациональной АБТ (в том числе и при участии фармацевтических компаний – производителей, принципиально предпочитающих этичную модель ведения бизнеса) и дальнейшее развитие концепции параллельного ущерба с акцентированием внимания медицинской общественности на более широких, но

немаловажных аспектах использования антибиотиков, неизменно приведут к улучшению текущей практики, а затем и микробиологии. Логично, что в недалеком будущем большинство клинических исследований эффективности и безопасности применения АМП будут дополнены оценкой экологического влияния исследуемых препаратов и/или режимов их применения на микроорганизмы. Исходя из этого, предпочтение выбора должно быть отдано известным или вновь синтезированным АМП, использование которых сопровождается меньшим влиянием на микробиологию [30, 31].

Перспективным подходом к оптимизации эмпирической АБТ может стать и описанная выше методология стратификации рисков наличия у пациента резистентных возбудителей инфекционного заболевания. Такая стратификация позволит сделать выбор АМП более адекватным и предупредить как возникновение резистентности, так и циркуляцию устойчивых штаммов, что в свою очередь позволит сохранить активность АМП и в будущем.

Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. р.19-31.
2. Jones R.N. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 2001; 119:397-404.
3. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2010; 12:284-94.
4. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136:834-44.
5. Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-32.
6. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ; 2010.
7. Estes K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Crit Care Nurs Q* 2011; 34:101-9.
8. Tracy L.A., Furuno J.P., Harris A.D., et al. *Staphylococcus aureus* Infections in US Veterans, Maryland, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:441-8.
9. Paterson D.L., Rossi F., Baquero F., et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-73.
10. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., et al. Infectious diseases society of America and the Society for healthcare epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
11. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4.
12. Плещков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии* 2007; 2:21-8.
13. Rahal J.J., Urban C., Horn D., et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233-7.
14. Quale J., Landman D., Saurina G., Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-5.
15. Charbonneau P., Parienti J., Thibon P., et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *S. aureus* isolation rates in hospitalized patient: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:778-84.
16. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
17. Singh N., Rogers P., Atwood C.W., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patient with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
18. Dennessen P.J., van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.
19. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
20. Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003; 31:1102-7.
21. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
22. Struelens M.J., Byl B., Vincent J.L., et al. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:19-24.
23. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-40.
24. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relations to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-48.
25. Chastre J., Luyt C., Combes A., et al. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimen for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43:75-81.
26. Dryden M., Hand K., Davey P. Antibiotics for community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1123-5.
27. Proud A., Saeed K., Dryden M.S. Serum procalcitonin as guide to antibiotic management. *Proceedings of Federation of Infection Societies Conference, Birmingham, UK, 2009; Poster 0135.*
28. Голуб А.В. Бактериальные биоопленки – новая цель терапии? *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2012; 14:23-29.
29. Paterson D.L. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 2):90-5.
30. Livermore D.M. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:450-9.
31. Wilcox M.H. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:6-10.

* Компания «Сандоз», дженериковое подразделение группы компаний «Новартис», является лидером в отрасли воспроизведенных лекарственных средств. Имея более чем 120-летнюю историю, компания «Сандоз» является одним из лидеров отрасли с высокой репутацией, приобретенной благодаря исключительному качеству препаратов. Стратегический подход и фокус на клиента в разработке и производстве доступных и высококачественных медицинских препаратов после окончания срока патентной защиты, позволил компании стать одной из крупнейших дженериковых компаний в мире. На сегодняшний день лекарственные препараты «Сандоз» доступны 90% людей во всем мире.