



## 4.3. Общие принципы и задачи антимикробной терапии

Развитие химиотерапии на строго научной основе стало возможным, только после работ Л. Пастера, которые позволили выявить объект, на который должны воздействовать антимикробные агенты. Совершенно закономерно также, что периоду химиотерапии предшествовал период асептики и антисептики. Возникновение антимикробной химиотерапии датируется довольно точно – первыми годами XX века и связано, с работами П. Эрлиха и его школы. Суть не в знаменитом препарате 606 (сальварсан) из ряда арсенобензолов, которого давно уже нет в фармакопеех мира. Восторженно встреченный, этот препарат сохранил свою объективную ценность, но постепенно был вытеснен из практики сначала неосальварсаном, полученным самим Эрлихом, а затем другими препаратами. Суть состоит в сформулированных Эрлихом тезисах, которые в течение 100 лет выглядели незыблемыми и лишь сейчас подвергаются осторожному пересмотру, причем с оговорками. Как известно, Эрлих сформулировал ряд тезисов, которые сразу же приобрели значение парадигм, то есть воспринятых всем научным сообществом "образцов", или моделей решения проблемы, дающих реальный прообраз действительности. Смена парадигм по мере углубления знаний возможна, но она равносильна научной революции в конкретной области. Основополагающие тезисы Эрлиха хорошо известны. Их анализ показывает, что Эрлих ставил во главу угла химиотерапевтический индекс антимикробного препарата. В переводе, сделанном в 1910 г., стиль которого стал уже несколько архаичным для нашего времени, это выглядит так: «Хемотерапия ставит себе задачу найти такие вещества, которые при большом влиянии на паразитов принесли бы возможно менее вреда организму». И далее: «Средство в практику не выйдет, если взаимоотношение между ядовитостью и лечебной дозировкой неблагоприятно». Отсюда представление об идеальной по избирательности магической пуле, переходившее из учебника в учебник (магическая пуля Эрлиха) – антимикробный препарат.

В настоящее время в клинической практике существуют три принципа назначения антибактериальных препаратов: этиотропная терапия, эмпирическая терапия, профилактическое применение АМП.

Этиотропная терапия - это целенаправленное применение антимикробных препаратов основанное на выделении возбудителя инфекции из очага инфекции и определении его чувствительности к антибиотикам. Получение корректных данных возможно только при грамотном выполнении всех звеньев бактериологического исследования: от взятия клинического материала, транспортировки его в бактериологическую лабораторию, идентификации возбудителя до определения его чувствительности к антибиотикам и интерпретации полученных результатов. Вторая причина, обуславливающая необходимость определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам – это получение эпидемиологических данных о структуре резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций. В практике эти данные используют при эмпирическом назначении антибиотиков, а также для формирования больничных формуляров.

Эмпирическая терапия - это применение антимикробных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к этим препаратам. Эмпирическое

назначение антибиотиков основано на знаниях о природной чувствительности бактерий, эпидемиологических данных о резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре, а также результатах контролируемых клинических исследований. Несомненным преимуществом эмпирического назначения химиопрепаратов является возможность быстрого начала терапии. Кроме того, при таком подходе исключаются затраты на проведение дополнительных исследований. Однако при неэффективности проводимой антибактериальной терапии, при нозокомиальных инфекциях, когда затруднительно предположить возбудителя и его чувствительность к антибиотикам стремятся проводить этиотропную терапию.

Наиболее часто, на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в силу отсутствия бактериологических лабораторий используется эмпирическая антибактериальная терапия, что требует от врача принятия целого комплекса мер, причем каждое из его решений определяет эффективность назначенного лечения.

Существуют классические принципы рациональной эмпирической антибиотикотерапии. Возбудитель должен быть чувствителен к антибиотику. Антибиотик должен создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции. Нельзя комбинировать бактерицидные и бактериостатические антибиотики. Нельзя совместно использовать антибиотики со сходными побочными эффектами.

Алгоритм назначения антибиотиков представляет собой ряд шагов, позволяющих из тысяч зарегистрированных противомикробных средств выбрать одно-два, удовлетворяющее критериям эффективности.

Первый шаг - составление перечня наиболее вероятных возбудителей. Речь не идет об идентификации патогена и определении его чувствительности. Даже хорошей лаборатории для этого нужно несколько дней. На данном этапе только выдвигается гипотеза, какие бактерии могли вызвать заболевание у конкретного пациента.

Общими требованиями к "идеальному" методу идентификации возбудителя являются быстрота и простота использования, высокая чувствительность и специфичность, а также низкая стоимость. Однако, разработать метод, соответствующий всем этим условиям пока не удается.

В настоящее время окраска по Граму, разработанная ещё в конце XIX века, в большей степени удовлетворяет вышеуказанным требованиям, и широко используется в качестве быстрого метода предварительной идентификации бактерий и некоторых грибов. Окраска по Граму позволяет не только определить так называемые тинкториальные свойства микроорганизмов (т.е. способность воспринимать краситель), но и определить их морфологию (форму).

*Методика окраски мазка по Граму:*

Мазок исследуемого материала подсушивается на воздухе и фиксируется путем трехкратного быстрого проведения стекла над пламенем. Окраска включает в себя 4 этапа:

1. На препарат наносится 10 капель раствора генцианвиолета и через 1-2 минуты смывается струёй воды.
2. После этого препарат обрабатывается 10 каплями раствора Люголя (1-2 минуты) и снова промывается под струёй воды.
3. Обесцвечивание препарата проводится 96% спиртом до прекращения отхождения краски, раствор спирта тщательно смывается водой.
4. Препарат окрашивается 10 каплями фуксина или сафранина в течение 1 минуты, промывается водой и помещается под микроскоп.

На основании способности удерживать тот или иной краситель выделяют грамположительные (окрашиваемые в сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (окрашиваемые в темно-красный цвет) микроорганизмы. По морфологии микроорганизмы разделяют на шаровидные (кокки), палочковидные (бациллы) и извитые (спириллы).

Дополнительным преимуществом окраски по Граму является возможность её использования при исследовании нативного клинического материала. Это позволяет быстро определить наличие микроорганизмов в стерильных в норме образцах (например, в ликворе, плевральной жидкости и др.). Рутинное использование окраски по Граму и микроскопия мазка позволяют оценить диагностическую ценность ряда нестерильных образцов. Так, например, если при микроскопии мазка мокроты при большом увеличении (X100) число полиморфноядерных нейтрофилов в поле зрения  $<10$ , а число эпителиоцитов  $>10$ , то такой образец не представляет диагностической ценности, так как выделенный микроорганизм при его исследовании не свидетельствует об этиологии заболевания.

Второй шаг — составление списка антибиотиков, активных против возбудителей, попавших под подозрение на первом этапе. Для этого из сформированного паспорта резистентности ЛПУ, в соответствии с патологией выбираются микроорганизмы, которые наиболее полно удовлетворяют характеристикам представленным в первом шаге. Например, при микроскопии мокроты у больного с острой внебольничной пневмонией были выявлены парные кокки окрашиваемые по Граму в сине-фиолетовый цвет, с большой долей вероятности можно предположить, что данную пневмонию у больного вызвал *Str. pneumoniae*. Исходя из паспорта резистентности *Str. pneumoniae* демонстрирует высокие уровни резистентности к тетрациклину, эритромицину, линкомицину, ко-тримоксазолу, в то же время низкий уровень резистентности отмечается к группе  $\beta$ -лактамов антибиотиков (природных и полусинтетических пенициллинов, защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов I-III поколений). Таким образом, для стартовой эмпирической терапии, могут быть использована группа  $\beta$ -лактамов антибиотиков

Третий шаг - у антибиотиков, активных против вероятных возбудителей, оценивают способность создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции.

Локализация инфекции является чрезвычайно важным моментом при решении вопроса не только о выборе конкретного АМП. Для обеспечения эффективности терапии концентрация АМП в очаге инфекции должна достигать адекватного уровня (в большинстве случаев, как минимум, быть равной МПК в отношении возбудителя). Концентрации АМП, в несколько раз превышающие МПК, как правило, обеспечивают более высокую клиническую эффективность, однако часто они трудно достижимы в ряде очагов. В то же время, невозможность создания концентраций, равных МПК, не всегда приводит к клинической неэффективности, так как субингибирующие концентрации АМП способны вызывать морфологические изменения, устойчивость к опсонизации микроорганизмов, а также приводить к усилению фагоцитоза и внутриклеточному лизису бактерий в полиморфноядерных лейкоцитах. Тем не менее, большинство специалистов в области инфекционной патологии считают, что оптимальная антимикробная терапия должна приводить к созданию концентраций АМП в очагах инфекции, превышающих МПК для возбудителя.

Например: не все препараты проникают в органы, защищенные гистогематическими барьерами (мозг, внутриглазная сфера, яички). Макролидами нельзя лечить инфекции мочевыводящих путей, так как они не выводятся с мочой и неактивны против энтеробактерий, поэтому должны быть отсеяны еще на первом шаге.

Четвертый шаг - необходимо учитывать факторы, связанные с пациентом - возраст, функции печени и почек, наличие беременности и др.

Возраст пациента является одним из существенных факторов при выборе АМП. Так, например, рН желудочного сока у детей в возрасте до 3 лет и у пожилых людей (>60 лет) выше по сравнению с другими возрастными группами. Это обуславливает, в частности, увеличение всасывания у них пероральных пенициллинов.

Другим примером является функция почек, которая снижена у новорождённых и пожилых пациентов. Вследствие этого, дозы препаратов, основной путь выведения которых, почечный (аминогликозиды и др.), должны подвергаться соответствующей коррекции.

Кроме того, ряд препаратов не разрешён к применению в определённых возрастных группах (например, тетрациклины у детей в возрасте до 8 лет и др.)

Наличие генетических и метаболических особенностей также может оказать значительное влияние на использование или токсичность некоторых АМП. Так, например, скорость конъюгации и биологической инактивации изониазида определена генетически. Так называемые "быстрые ацетиляторы" наиболее часто встречаются среди азиатской популяции, "медленные" - в США и Северной Европе.

Сульфаниламиды, хлорамфеникол и некоторые другие препараты способны вызывать гемолиз у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

Выбор препаратов у беременных и кормящих грудью женщин также представляет определённые сложности. Считается, что все АМП способны проникать через плаценту, однако степень проникновения среди них значительно варьирует. Вследствие этого, использование АМП у беременных обеспечивает их прямое воздействие на плод. Несмотря на практически полное отсутствие клинически подтвержденных данных о тератогенном потенциале АМП у людей, опыт показывает, что большинство пенициллинов, цефалоспоринов, а также эритромицин безопасны для использования у беременных. В то же время, например, метронидазол обладал тератогенным эффектом у грызунов, поэтому его не рекомендуется использовать у беременных в I триместре.

Практически все АМП проникают в грудное молоко. Количество препарата, проникающее в молоко, зависит от степени его ионизации, молекулярной массы, растворимости в воде и липидах. В большинстве случаев концентрация АМП в грудном молоке является достаточно низкой. Однако даже низкие концентрации определенных препаратов способны привести к неблагоприятным последствиям для ребенка. Так, например, даже малые концентрации сульфаниламидов в грудном молоке могут приводить к повышению уровня несвязанного билирубина в крови (вытесняя его из связи с альбуминами) у недоношенных новорождённых.

Способность печени и почек пациента к метаболизму и элиминации применяемых АМП является одним из наиболее важных факторов при решении вопроса об их назначении, особенно в случае, если высокие сывороточные или тканевые концентрации препарата являются потенциально токсичными. В случае нарушения функции почек для большинства препаратов требуется коррекция дозы. Для других препаратов (например, эритромицина) коррекция дозы требуется при нарушении функции печени. Исключениями из вышеуказанных правил являются препараты, имеющие двойной путь выведения (например, цефоперазон), коррекция дозы которых требуется лишь в случае комбинированного нарушения функции печени и почек.

**Пятый шаг** – выбор АМП на основании тяжести течения инфекционного процесса. Антимикробные средства по глубине воздействия на микроорганизм могут оказать бактерицидное или бактериостатическое действие. Бактерицидное действие приводит к гибели микроорганизма, так действуют, например, бета-лактамы антибиотиков, аминогликозиды. Бактериостатическое действие заключается во временном подавлении роста и размножения микроорганизмов (тетрациклины, сульфаниламиды). Клиническая эффективность средств бактериостатического действия зависит от активного участия в уничтожении микроорганизмов собственными защитными

механизмами организма-хозяина. Более того, бактериостатический эффект может быть обратим: при отмене препарата микроорганизмы возобновляют свой рост, инфекция вновь дает клинические проявления. Поэтому бактериостатические средства следует применять дольше для обеспечения постоянного терапевтического уровня концентрации препарата в крови. Бактериостатические препараты не следует комбинировать с бактерицидными. Это объясняется тем, что бактерицидные средства эффективны в отношении активно развивающихся микроорганизмов, и замедление их роста и размножения статическими средствами создает устойчивость микроорганизмов к бактерицидным агентам. С другой стороны, сочетание двух бактерицидных агентов, как правило, бывает весьма эффективным.

На основании вышеизложенного, при тяжелых инфекционных процессах предпочтение отдается препаратам, которые имеют бактерицидный механизм действия и соответственно оказывают более быстрый фармакологический эффект. При легких формах могут быть использованы бактериостатические АМП, для которых фармакологический эффект будет отсрочен, что требует более поздней оценки клинической эффективности и более длительных курсов проводимой фармакотерапии.

Шестой шаг - из списка антибиотиков, составленного на втором, третьем, четвертом и пятом шагах, выбирают препараты, отвечающие требованиям по безопасности. Нежелательные побочные реакции (НПР) развиваются в среднем у 5% пациентов, получавших АМП, что в ряде случаев приводит к удлинению сроков лечения, увеличению стоимости лечения и, даже, летальному исходу. Например, использование эритромицина у беременных женщин в третьем триместре обуславливает возникновение у новорожденного ребенка пилороспазма, что в дальнейшем требует инвазивных методов обследования и коррекции возникшей НПР. В случае, если НПР развиваются при использовании комбинации АМП, чрезвычайно сложно определить, каким именно препаратом они вызваны.

Седьмой шаг - среди препаратов, подходящих по эффективности и безопасности, предпочтение отдают средствам с более узким противомикробным спектром. Это снижает риск устойчивости патогенов.

Восьмой шаг - из оставшихся антибиотиков выбирают АМП с наиболее оптимальным путем введения. Путь введения должен быть оптимальным. Пероральный прием препарата допустим при умеренных инфекциях, особенно в амбулаторной практике. Парентеральное введение часто бывает необходимым при острых инфекционных состояниях, требующих экстренной терапии. Поражение некоторых органов требует особых путей введения, например в спинномозговой канал при менингите.

Соответственно для лечения той или иной инфекции перед врачом стоит задача определить наиболее оптимальный путь его введения для конкретного пациента. Классическим подходом является использование перорального пути введения при нетяжелых инфекциях, которые могут лечиться в амбулаторных условиях (например, острый цистит у небеременных женщин). В случае выбора данного пути введения врач должен быть уверен, что пациент принимает АМП в строгом соответствии с предписаниями. Так, например, всасывание некоторых препаратов (например, ампициллина) значительно снижается при приеме с пищей, в то время как для феноксиметилпенициллина подобная зависимость не отмечается. Кроме того, сопутствующий прием антацидов или железосодержащих препаратов значительно снижает абсорбцию фторхинолонов и тетрациклинов вследствие образования нерастворимых соединений - хелатов. Однако, не все АМП могут применяться перорально (например, цефтриаксон). Кроме того, для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями чаще используется парентеральное введение препаратов, позволяющее достичь более высоких концентраций. Так, цефотаксима натрия может эффективно применяться внутримышечно, поскольку при этом пути введения достигаются её терапевтические концентрации в крови. В чрезвычайно редких случаях возможно интратекальное или интравентрикулярное введение некоторых АМП

(например, аминогликозидов, полимиксинов), которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, при терапии менингитов, вызванных множественнорезистентными штаммами. В то же время, в/м и в/в введение антибиотиков позволяет достигать терапевтических концентраций в плевральной, перикардальной, перитонеальной или синовиальной полостях. Вследствие этого, введение препаратов непосредственно в вышеуказанные области не рекомендуется.

*Девятый шаг* – выбор АМП для которых допустима возможность использования ступенчатой АБТ. Самый простой способ добиться гарантированного введения нужного антибиотика больному – это парентеральное введение добросовестной медсестрой. Лучше использовать препараты, эффективные при одно- или двукратном введении. Однако парентеральный путь введения дороже приема внутрь, чреват постинъекционными осложнениями и некомфортен для пациентов. Такие проблемы можно обойти, если существуют пероральные антибиотики, удовлетворяющие предыдущим требованиям. Многие больные вполне способны аккуратно принимать таблетки, особенно один или два раза в день. В этой связи особенно актуальным является использование ступенчатой терапии (в англоязычной литературе: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy). Ступенчатая терапия - двухэтапное применение антиинфекционных препаратов с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антиинфекционного препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. В США ступенчатая терапия одобрена FDA (Food and Drug Administration) и изложена в Общих рекомендациях этой организации по проведению клинических испытаний. В зависимости от орального антибиотика выделяют 4 варианта ступенчатой терапии .

- I – вариант. Парентерально и внутрь назначают один и тот же антибиотик, оральный антибиотик обладает хорошей биодоступностью;
- II - Парентерально и внутрь назначают один и тот же антибиотик - оральный препарат имеет низкую биодоступность;
- III - Парентерально и внутрь назначают разные антибиотики - оральный антибиотик обладает хорошей биодоступностью;
- IV - Парентерально и внутрь назначают разные антибиотики - оральный препарат имеет низкую биодоступность.

С теоретической точки зрения идеальным является первый вариант. Второй вариант ступенчатой терапии приемлем при инфекциях легкой или средней тяжести, когда возбудитель высоко чувствителен к применяемому оральному антибиотику, а у пациента нет иммунодефицита. На практике чаще всего используется третий вариант, так как не все парентеральные антибиотики имеют пероральную форму. По нашему мнению, оправданным является применение на втором этапе ступенчатой терапии орального антибиотика по крайней мере того же класса, что и парентеральный препарат, так как использование антибиотика другого класса может стать причиной клинической неэффективности вследствие резистентности к нему возбудителя, неэквивалентной дозы или новых нежелательных реакций.

Важным фактором при ступенчатой терапии является срок перевода пациента на пероральный путь введения антибиотика, ориентиром могут служить стадии инфекции. R. Quintiliani и соавт. выделяют три стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении:

- I стадия продолжается 2-3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной, возбудитель и его чувствительность к антибиотику, как правило, не

известны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препарат широкого спектра действия.

- На II стадии клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии.
- На III стадии (примерно через 7 дней от начала заболевания) наступает выздоровление и антибактериальная терапия может быть завершена.

Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии (таб. 4.5).

**Таблица.4.5. Критерии перевода больного на пероральный антибиотик**

Основные (клинические)	Дополнительные	
	Микробиологические	Фармакологические
Температура тела <38°C в течении 24-48 ч	Возбудитель выделен или нет	Наличие соответствующего антибиотика
Тенденция к нормализации клинического анализа крови, СРБ	Известна чувствительность возбудителя к антибиотикам	Достаточная биодоступность антибиотика
Улучшение/стабилизация клинической картины	Моно- или комбинированная антибиотикотерапия	Спектр активности антибиотика
Возможность перорального приёма пищи и жидкости		
Отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ		
Низкая вероятность лекарственных взаимодействий		

Выбор оптимального антибиотика для ступенчатой терапии не является простой задачей. Р. Jewesson приводит характеристики "идеального" перорального антибиотика для второго этапа ступенчатой терапии.

- Оральный антибиотик тот же, что и парентеральный.
- Доказанная клиническая эффективность при лечении данного заболевания.
- Наличие различных оральных форм (таблетки, растворы и т.д.).
- Высокая биодоступность.
- Отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне всасывания.
- Хорошая переносимость при пероральном приеме.
- Длительный интервал дозирования.
- Низкая стоимость.

Выбирая оральный антибиотик, необходимо учитывать его спектр активности, фармакокинетические характеристики, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его клинической эффективности при лечении конкретного заболевания. Одной из наиболее важных характеристик оральных антибиотиков является показатель биодоступности (таб. 4.6).

**Таблица. 4.6. Биодоступность отдельных оральных антибиотиков**

100-80%	80-50%	<50%
Цефаклор	Цефтибутен	Ампициллин

Цефалексин	Диклосациллин	Цефиксим
Хлорамфеникол		Цефподоксим
Ципрофлоксацин		Цефуроксим аксетил
Клиндамицин		Оксациллин
Доксициклин		Норфлоксацин
Офлоксацин		Феноксиметил-пенициллин
Амоксициллин		Эритромицин
Триметоприм		

Предпочтение следует отдавать препарату с наибольшей биодоступностью, ее необходимо учитывать и при определении дозы. При назначении антибиотика врач должен быть уверен, что его концентрация в очаге инфекции будет превосходить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя. Наряду с этим, следует учитывать такие фармакодинамические параметры, как время сохранения концентрации выше МПК, площадь под фармакокинетической кривой, площадь под фармакокинетической кривой выше МПК и другие. После выбора перорального антибиотика и перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии необходимо продолжать динамический контроль за его клиническим состоянием, переносимостью антибиотика и приверженностью к проводимой терапии.

*Основными ограничениями к проведению ступенчатой терапии* связаны с тем, что существует риск клинической неэффективности вследствие снижения приверженности (compliance) пациента при приеме оральных антибиотиков (т.е. желания пациента выполнять рекомендации и назначения врача). Основными факторами, влияющими на этот показатель, являются свойства лекарственного препарата, характер заболевания (острое, хроническое), индивидуальные особенности пациента, поведение медицинского персонала. Приверженность зависит от кратности приема препарата, длительности курса, лекарственной формы, связи с приемом пищи, переносимости. Лекарственные взаимодействия, существенно влияя на биодоступность отдельных оральных антибиотиков, могут быть причиной снижения их эффективности. Причиной клинической неэффективности может быть заниженная доза перорального антибиотика, а в случае назначения на втором этапе препарата другого класса - резистентность к нему возбудителя и/или нежелательные реакции, которые потребуют отмены антибиотика.

Однако ступенчатая терапия обеспечивает клинические и экономические преимущества как пациенту, так и лечебному учреждению. Преимущества для пациента связаны, с уменьшением количества инъекций, что делает лечение более комфортным и уменьшает риск возникновения постинъекционных осложнений - флебитов, постинъекционных абсцессов, катетер-ассоциированных инфекций. В случае положительной динамики заболевания и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания пациента в стационаре, он может выписаться раньше и продолжать лечение в домашних условиях, что благоприятно сказывается на психоэмоциональном состоянии больного. Сокращение срока госпитализации позволяет снизить частоту нозокомиальной инфекции.

Таким образом, ступенчатая терапия может применяться в любых лечебных учреждениях, она не влечет за собой дополнительных вложений и затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к проводимой антибактериальной терапии. Основной причиной отсутствия внедрения в ЛПУ антибактериальной ступенчатой терапии являются проблемы связанные с неоплатой ФОМС пролеченных случаев в связи с ранней выпиской пациентов, а на амбулаторном этапе необходимостью приобретения АМП самим пациентом.

*Десятый шаг* - из оставшихся антибиотиков выбирают самый дешевый.



За исключением бензилпенициллина, сульфаниламидов и тетрациклинов, АМП являются дорогостоящими препаратами. Вследствие этого, нерациональное использование комбинаций может привести к существенному и неоправданному увеличению стоимости терапии пациентов.

Одиннадцатый шаг - обеспечить наличие нужного препарата. Если предыдущие и последующие шаги касаются медицинских вопросов, то здесь нередко возникают организационные проблемы. Все размышления о рациональной антибиотикотерапии могут заменяться назначением тех лекарств, которые закуплены заведующим больничной аптекой, или есть в списке льготных рецептов, или устраивают пациента по цене. Поэтому если врач не прилагает усилий по убеждению людей, от которых зависит наличие требуемых препаратов, то все описанные ранее шаги не нужны.

Двенадцатый шаг - определить эффективность антибиотикотерапии. Основным методом оценки эффективности антимикробной терапии у конкретного пациента является мониторинг клинических симптомов и признаков заболевания на 3 сутки «правило 3-го дня». Его суть в том, чтобы на вторые - третьи сутки оценить, есть ли у пациента положительная динамика. Например, можно оценить, как себя ведет температурная кривая. Для некоторых антибиотиков (например, аминогликозидов) рекомендуется проводить мониторинг сывороточных концентраций с целью профилактики развития токсических эффектов, особенно, у пациентов с нарушениями функции почек.

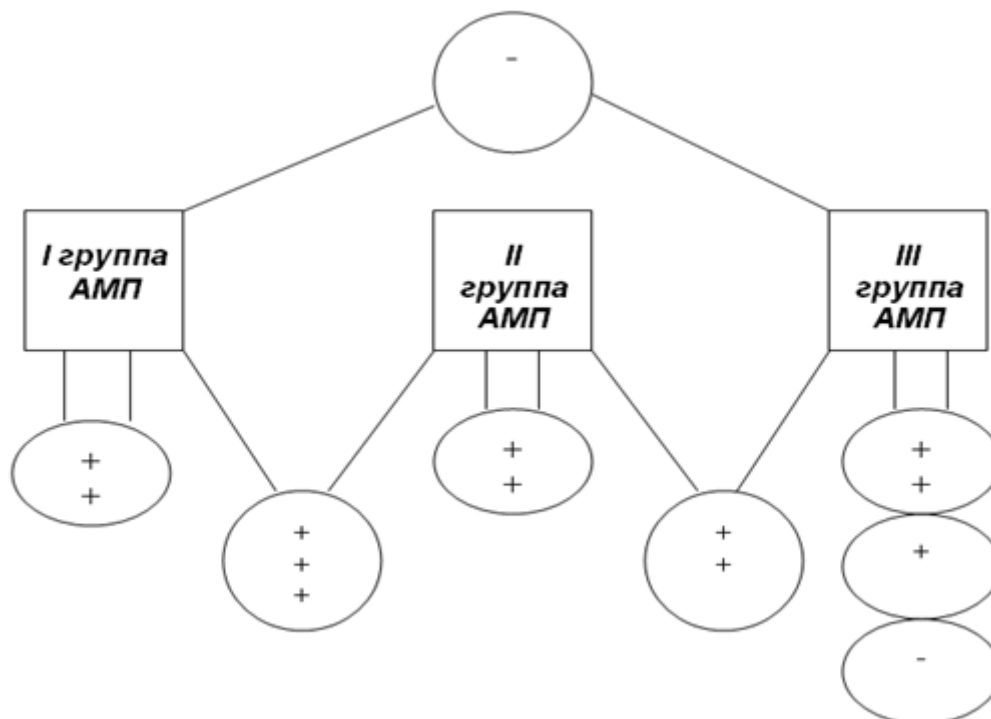
Тринадцатый шаг – необходимость в комбинированной АМТ.

Несмотря на то, что большинство инфекционных заболеваний может успешно лечиться одним препаратом, существуют определённые показания для назначения комбинированной терапии.

При комбинировании нескольких АМП, возможно получение *in vitro* различных эффектов в отношении определенного микроорганизма (рис. 4.4):

- Аддитивный (индифферентный) эффект;
- Синергизм;
- Антагонизм.

Об аддитивном эффекте говорят в случае, если активность АМП в комбинации эквивалентна их суммарной активности. Потенцированный синергизм означает, что активность препаратов в комбинации выше их суммарной активности. Если два препарата являются антагонистами, то их активность в комбинации ниже по сравнению с отдельным применением.



**Рис. 4.4 Возможные варианты фармакологического эффекта при сочетанном применении АМП.**

*В зависимости от механизма действия все АМП можно подразделить на три группы.*

- I-группа антибиотиков, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза. Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (тиенам, меропенем), монобактамы (азтреонам), ристомидин, гликопептидные препараты (ванкомицин, тейкопланин).
- II-группа антибиотиков, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны. Полимиксины, полиеновые препараты (нистатин, леворин, амфотерицин В), аминогликозиды (канамицин, гентамин, нетилмицин), гликопептиды.
- III-группа антибиотиков, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот. Левомецетин, тетрациклин, линкозамиды, макролиды, рифампицин, фузидин, гризеофульвин, аминогликозиды.

При совместном назначении антибиотиков из I группы возникает синергизм по типу суммации ( $1+1=2$ ).

Препараты I группы можно комбинировать с препаратами II группы, при этом происходит потенцирование их эффектов ( $1+1=3$ ), но нельзя с препаратами III группы, которые нарушают деление микробных клеток.

Антибиотики II группы можно комбинировать друг с другом и с препаратами I и III групп. Однако все эти комбинации потенциально токсичные, и суммация терапевтического эффекта вызовет суммацию токсического действия.

Антибиотики III группы можно комбинировать друг с другом, если они влияют на различные субъединицы рибосом, при этом происходит суммация эффектов.

#### Субъединицы рибосом.

- Левомецетин - 50 S субъединица
- Линкомицин - 50 S субъединица
- Эритромицин - 50 S субъединица
- Азитромицин - 50 S субъединица
- Рокситромицин - 50 S субъединица

- Фузидин - 50 S субъединица
- Гентамицин - 30 S субъединица
- Тетрациклин - 30 S субъединица

В противном случае, если два АМП действуют на одинаковую субъединицу рибосом, то происходит индифференция ( $1+1=1$ ), или антагонизм ( $1+1=0,75$ ).

Существуют пять основных показателей для использования комбинации АМП.

*Профилактика возникновения резистентности микроорганизмов к АМП.* Несмотря на то, что данное показание является основным при использовании комбинации АМП, преимущества в профилактике возникновения резистентности были доказаны только при туберкулезе и при инвазивной синегнойной инфекции. Это же показание лежит в основе использования рифампицина в комбинации с другими АМП для лечения стафилококковых инфекций. Комбинация фторхинолонов и рифампицина предотвращает резистентность к обоим препаратам при использовании у пациентов отделений трансплантации со стафилококковыми инфекциями.

*Наличие полимикробных инфекций.* При ряде полимикробных инфекций достаточно использования монотерапии антибиотиками. В то же время, в некоторых случаях (например, при интраабдоминальных инфекциях), вызванных смешанной аэробной и анаэробной микрофлорой, целесообразно использование комбинаций препаратов. При этом необходимо отметить, что подобному подходу существует альтернативы в виде назначения карбапенемов (например, имипенема), ингибиторзащищённых пенициллинов (например, пиперациллина/тазобактама) или "антианаэробных" фторхинолонов (моксифлоксацина).

*Эмпирическая терапия.* У пациентов с нейтропениями или инфекциями неясной этиологии, у которых необходимо начинать терапию до получения результатов микробиологического исследования, целесообразно назначение комбинации АМП, позволяющей охватить возможно более широкий спектр предполагаемых возбудителей. В последующем после получения результатов микробиологического исследования часто возможен перевод пациента на монотерапию. Появление в последние годы препаратов "ультраширокого" спектра действия (карбапенемов и "антианаэробных" фторхинолонов) позволяет в ряде случаев с самого начала использовать монотерапию. Однако, в настоящее время рекомендовать монотерапию в качестве эмпирической терапии в большинстве случаев пока является преждевременным.

*Снижение токсичности.* Некоторые АМП являются потенциально токсичными (например, аминогликозиды), поэтому ранее комбинированная терапия рассматривалась в качестве инструмента, позволяющего снижать дозы подобных антибиотиков. Однако, в настоящее время нет данных контролируемых рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих о целесообразности снижения дозы препарата при его использовании в комбинации для уменьшения его токсичности.

*Синергизм.* Использование комбинаций АМП, обладающих синергизмом *in vitro*, для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами со сниженной чувствительностью, является чрезвычайно привлекательным. Однако, в условиях *in vivo* только при ограниченном числе инфекций комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия. Одним из наиболее показательных примеров является терапия энтерококкового эндокардита. Лечение данного заболевания пенициллином в монотерапии приводит к высокой частоте неэффективности вследствие того, что энтерококки имеют сниженную природную чувствительность к данному препарату. Добавление к пенициллину гентамицина или стрептомицина приводит и *in vitro*, и *in vivo* к синергизму с достижением клинической эффективности, аналогичной таковой при стрептококковом эндокардите. Более высокая клиническая эффективность

комбинаций, обладающих синергизмом, по сравнению с монотерапией, была наглядно продемонстрирована у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

*Антагонизм.* В медицинской литературе существует большое количество примеров антагонизма АМП. Так в 1951 г. было продемонстрировано, что монотерапия пневмококкового менингита пенициллином была более эффективна, чем комбинированное использование пенициллина с хлортетрациклином (летальность составила соответственно 21% и 79%).

Четырнадцатый шаг - продолжить терапию или при необходимости скорректировать ее. Если на предыдущем шаге выявлена положительная динамика, то лечение продолжается. А если нет, то антибиотики надо менять.

Замена одного АМП другим оправдана в следующих случаях:

- при неэффективности лечения;
- при развитии угрожающих здоровью или жизни пациента нежелательных реакций, которые вызваны антибиотиком;
- при применении препаратов, имеющих ограничения по длительности применения, например у аминогликозидов.

В ряде случаев приходится пересмотреть всю тактику ведения больных, включая уточнение диагноза. Если нужно выбрать новый препарат, следует вернуться на шаг номер один и вновь составить список микробов, находящихся под подозрением. К этому времени могут подоспеть микробиологические результаты. Они помогут, если лаборатория сумела идентифицировать возбудителей и есть доверие к качеству анализов. Однако даже хорошая лаборатория далеко не всегда может выделить патогенов, и тогда составление перечня вероятных возбудителей вновь проходит умозрительно. Затем повторяются все остальные шаги, с первого по двенадцатый. То есть алгоритм выбора антибиотиков работает в виде замкнутого цикла, до тех пор пока сохраняется необходимость в назначении противомикробных средств.

Хочется напомнить, самое простое при смене АМП его поменять, а самое сложное понять, почему возникла, необходимость смены АМП (значимые взаимодействия АМП с другими препаратами, неадекватный выбор, низкая комплаентность пациента, низкие концентрации в поврежденных органах и др).

*Заключение.*

На бумаге алгоритм выглядит очень громоздким, на самом деле при небольшой практике вся эта цепочка размышлений прокручивается в уме быстро и почти автоматически. Естественно, некоторые этапы назначения антибиотиков происходят не в мыслях, а требуют реального взаимодействия между несколькими людьми, например, между врачом и пациентом, или медсестрой, или заведующим больничной аптеки. В этой связи, мы предлагаем графическую структуру данного алгоритма (смотри главу 2. Рис. 2.9).

Эта книга опубликована на сервере MedLinks.ru  
URL главы <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=viewarticle&artid=3293>  
Главная страница сервера <http://www.medlinks.ru>