

# Популярные мифы и заблуждения относительно антибиотиков среди практических врачей

к.м.н. О.У. Стецюк, к.м.н. И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ключевым фактором рационального использования лекарственных средств (ЛС) является качество информации, которой оперируют практические врачи. Грамотное назначение антимикробных препаратов (АМП) – уникального класса ЛС имеет особое значение, поскольку нерациональное применение антибиотиков приводит не только к неблагоприятным последствиям для отдельного пациента, но и представляет угрозу для общества в целом, являясь одной из основных причин возникновения антибиотикорезистентности микроорганизмов [1]. Антибиотикорезистентные микроорганизмы представляют опасность как для пациента, у которого они были выделены, так и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством. Устойчивость бактерий к антибиотикам является большим препятствием для лечения инфекционных заболеваний, которое оборачивается не только неудачами в терапии, но и ростом расходов на здравоохранение [2]. В США устойчивость к антибиотикам приводит к дополнительным ежегодным затратам на сумму более чем в 100 млн долларов. Но есть и иные затраты – в человеческом выражении. Инфекции, вызываемые резистентными бактериями, обычно ведут к затяжному течению заболевания, частой и более длительной госпитализации и более высокой смертности [3–5]. Игнорирование проблемы антибиотикорезистентности чревато не только медицинскими, но и серьезными экологическими последствиями [6, 7].

Согласно определению ВОЗ, рациональное использование ЛС – это правильное, соответствующее и надлежащее использование ЛС. Рациональное использование означает, что пациенты получают надлежащие лекарственные препараты в правильных дозировках, на соответствующий период времени и с наименьшими затратами для себя и общества [8]. Что касается АМП, то ВОЗ определяет разумное применение антибиотиков как «оптимальный выбор АМП с точки зрения соотношения стоимость/эффективность, который обеспечивает максимальный терапевтический эффект, и минимальные токсичность, связанную с применением ЛС, и развитие антимикробной резистентности [9]».

Следует отметить, что именно антибиотики являются практически единственной группой ЛС, которая почти в 50% случаев применяется нерационально и необоснованно [7]. Еще в 1970 г. И.А. Кассирский писал о проблеме резистентности микроорганизмов: «...Антибиотики продолжают действовать. Чаще всего в резистентности виноваты больные или врачи – надо уметь применять антибиотики...» [11].

Действительно, нерациональное и необоснованное назначение АМП может исходить от самих пациентов, когда они применяют антибиотики у себя, своих детей или родственников самостоятельно, без предшествующей врачебной консультации. Нередко в таких случаях пациенты копируют врачебную тактику и применяют АМП по тем же показаниям, по которым их ранее назначал врач. Пациенты в большинстве случаев используют самолечение антибиотиками при состояниях, не требующих их применения, а именно при острых респираторных инфекциях, которые чаще всего имеют вирусную этиологию, при кашле, расстройстве кишечника, в качестве противовоспалительных и жаропонижающих препаратов, при болях в горле и животе и т. д. [12].

Нередко АМП применяются по совету провизоров, когда работники аптек дают рекомендации по приобретению не только безрецептурных препаратов, но и антибиотиков, относящихся к строго рецептурным ЛС [13]. Эта проблема не является исключительно российской. В других странах именно фармацевтические работники – один из основных источников получения пациентами антибиотиков без назначения врача: 31% случаев в исследовании М. McKee [14], 41% случаев в исследовании М.Н. Väänänen [16], 53,6% случаев в исследовании F.A. Sawair [15].

Нерациональное и необоснованное назначение АМП может исходить от врачей в тех случаях, когда антибиотики назначаются при отсутствии показаний; когда состояние пациента требует назначения антибактериальной терапии (АБТ), но неправильно выбираются препарат, способ и кратность введения, назначаются некорректные дозы или длительность терапии, не учитываются возможные лекарственные взаимодействия, неправильно оценивается эффективность терапии и т. д. Немаловажное значение имеет отношение населения: врач может грамотно выбрать и препарат, и корректную дозу, и необходимую длительность терапии, но пациенты не следуют этим назначениям врача.

Во многих случаях ошибки при назначении АБТ обусловлены распространенными среди врачей мифами и заблуждениями в отношении АМП в целом.

Приведем некоторые наиболее популярные заблуждения относительно антибиотиков.

## **Миф 1. Длительность АБ терапии должна составлять не менее 10–14 дней**

Современный арсенал АМП включает препараты, используемые короткими курсами и даже однократно (3–5–

дневные курсы азитромицина при внебольничных инфекциях дыхательных путей, а именно при остром стрептококковом тонзиллофарингите [17–19], остром среднем отите [20, 21], остром бактериальном риносинусите [23–25], внебольничной пневмонии [26–28]; однократное применение фосфомицина трометамола или использование фторхинолонов в течение 3-х дней при лечении острого неосложненного цистита [32], однократное использование азитромицина для лечения неосложненной хламидийной инфекции [33–35], азитромицина или цефтриаксона при неосложненной гонорее [36], короткие (1–3 дня) курсы цефтриаксона при остром среднем отите [37] и т. д.).

В то же время существуют заболевания и состояния, при которых длительность АБТ значительно превышает стандартные 10–14 дней и может составлять несколько недель и даже месяцев: например, туберкулез, хронический остеомиелит, хронический простатит, гнойный перикардит, бактериальный эндокардит и др. [38].

Не следует продолжать курс АБ терапии до полного купирования симптомов заболевания, нормализации скорости оседания эритроцитов (СОЭ), рентгенологической картины, заживления раны и т. д. Например, при остром неосложненном цистите лейкоцитурия и дизурия сохраняются на 3-й день лечения норфлоксацином у 78 и 52,5% пациенток соответственно. Однако это не является показанием для назначения более длительного курса АМП, поскольку основной критерий эффективности лечения – бактериурия купируется к этому времени у 94% пациенток [39]. СОЭ вообще является неспецифическим показателем, не позволяющим оценивать наличие, выраженность и динамику инфекционного процесса [40]. При внебольничной пневмонии субфебрильная температура (37,0–37,5°C) при отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления или постинфекционной астении (вегетативной дисфункции) и не является показанием для продолжения АБТ или замены АМП [31]. Остаточные изменения на рентгенограмме могут сохраняться в течение 1–2 мес., хрипы при аускультации – в течение 3–4 нед., сухой кашель, особенно у курящих, пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – в течение 1–2 мес. [31].

### **Миф 2. АМП необходимо менять каждые 5–7 дней, чтобы у возбудителя не возникла резистентность**

Появление и распространение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам – антибиотикорезистентности действительно представляет собой серьезную проблему для проведения эффективной АБТ. Оценку клинической эффективности лечения следует проводить через 48–72 ч после назначения АМП [31, 38], и при клинической неэффективности незамедлительно менять антибиотик, не дожидаясь 5–7-го дня терапии. Если препарат эффективен, то в замене его на 5–7-й день нет необходимости, а при такой смене АМП или незавершенном курсе АБТ как раз и повышается риск формирования антибиотикорезистентности у микроорганизмов [41]. Несомненно, существуют и другие показания для

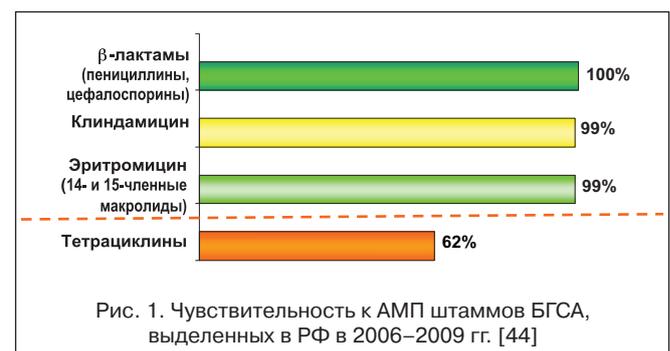
замены АМП даже на фоне эффективной терапии, например, развитие тяжелых нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены препарата, либо высокая потенциальная токсичность антибиотика, ограничивающая длительность его применения, однако данные ситуации возникают в клинической практике редко и являются скорее исключением, чем правилом.

### **Миф 3. Есть сильные и слабые антибиотики**

Многие врачи полагают, что бесполезно применять пенициллины, поскольку это «устаревшие» и «слабые» АМП, к которым за 60 лет все микроорганизмы стали устойчивыми. Несомненно, проблема антибиотикорезистентности очень актуальна как для России, так и для всего мира. В то же время β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) *Streptococcus (S.) pyogenes* – возбудитель тонзиллофарингита, скарлатины, рожистого воспаления, стрептодермий отличается высокой чувствительностью к β-лактамам (пенициллинам и цефалоспорином). Эти антибиотики остаются единственным классом АМП, к которым у *S. pyogenes* не появилась резистентность. Исходя из этого все руководства по лечению острого стрептококкового тонзиллофарингита в качестве «золотого стандарта» рекомендуют пенициллины (феноксиметилпенициллин или амоксициллин) [18, 19, 42, 43].

По данным многоцентрового проспективного микробиологического исследования ПеГАС «Мониторинг антибиотикорезистентности пневмококков, гемофил и пиогенных стрептококков в различных регионах России» за период с 1999 по 2009 г. [44], все штаммы БГСА обладали высокой чувствительностью к пенициллину. В то же время на протяжении всего этого 10-летнего периода сохранялся высокий уровень резистентности *S. pyogenes* к тетрациклину (45,8% в 1999–2003 гг. и 33,9% в 2007–2009 гг.) (рис. 1).

Крайне важно учитывать региональные данные по антибиотикорезистентности различных возбудителей. Так, в Европе весьма актуальна проблема резистентности пневмококков (*S. pneumoniae*) к пенициллину, которая, по данным Европейской системы по надзору за антимикробной резистентностью (European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS), в 2012 г. в 9 из 29 стран – участниц данной системы мониторинга варьировала от 10 до 25%, а в 4 странах составляла 25–50% [45]. В то же время, согласно исследованию ПеГАС-III, проведенному в 2006–2009 гг., среди штаммов пневмококка, выделенных



на территории РФ за указанный период, изоляты с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину составили 9,1%, а с высоким уровнем – 2,1%, т. е. общая доля нечувствительных штаммов достигла 11,2% (рис. 2) [46].

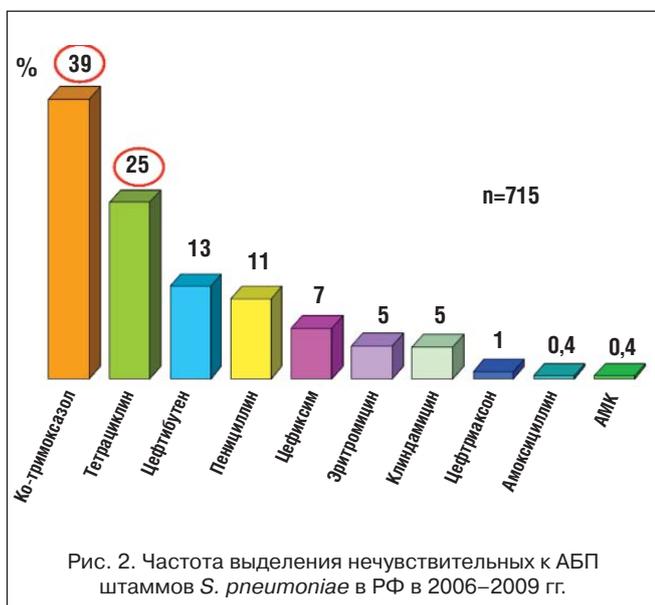
Таким образом, пенициллины и аминопенициллины (пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавулат) сохраняют активность в отношении *S. pneumoniae* и не утратили своего клинического значения.

Необходимо помнить, что неоправданно широкое назначение «новых» АМП при сохранении чувствительности к «старым» препаратам может привести к неблагоприятным последствиям с точки зрения возникновения и распространения антибиотикорезистентности. Так, результаты целого ряда исследований продемонстрировали неодинаковую способность различных АМП вызывать появление и распространение к ним резистентности среди различных возбудителей. В частности, распространение пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* коррелирует с ростом использования пероральных цефалоспоринов для лечения респираторных инфекций, при этом применение препаратов пенициллинового ряда обычно не вызывает такого эффекта [47].

В Нидерландах преимущественное использование для лечения «старых» препаратов с узким спектром антимикробного действия многие годы тщательно изучалось в нескольких медицинских учреждениях, и данная стратегия стала основой принципов рационального применения антибиотиков [48]. В Дании, являющейся одной из стран с наиболее низким уровнем антибиотикорезистентности, в большинстве случаев предпочтение отдается этим же препаратам [49].

**Миф 4. 16-членные макролиды обладают преимуществами с микробиологической точки зрения над 14- и 15-членными макролидами в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae***

16-членные макролиды действительно могут сохранять активность *in vitro* против некоторых штаммов



*S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, резистентных к 14- и 15-членным макролидам. Дело в том, что описаны 2 основных механизма приобретенной резистентности данных микроорганизмов к макролидам: 1) модификация (метилование или мутация) мишени действия (50S-субъединицы бактериальной рибосомы), что нарушает связывание с ней макролидных антибиотиков, и 2) активное выведение (эффлюкс) антибиотика из бактериальной клетки [50, 51].

Первый механизм обусловлен метилированием 23S-рибосомальной РНК под действием особых ферментов – бактериальных метилаз, кодируемых erm-генами, и обозначается как MLSB-тип резистентности. Этот тип резистентности обуславливает устойчивость бактерии ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и, кроме того, к линкозамидам. Вторым механизмом резистентности – эффлюкс, получивший название М-фенотипа, характерен прежде всего для стрептококков (БГСА, пневмококки). Существенно, что выведению из клетки подвергаются только 14- и 15-членные макролиды, а 16-членные сохраняют свою активность. Распространенность различных фенотипов резистентности среди разных видов микроорганизмов может значительно варьировать в различных странах и регионах. В частности, известно, что в США более распространен М-фенотип резистентности (составляет около 60% среди резистентных штаммов), а в большинстве стран Европы – MLSB-тип [52]. Эти механизмы могут встречаться как по отдельности, так и в комбинации, и эти данные следует учитывать при выборе АМП и прогнозировании эффективности лечения.

Если говорить о нашей стране, то, по данным последнего многоцентрового исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), резистентность штаммов *S. pneumoniae* к линкозамидам и к 14-, 15-, 16-членным макролидам составляет около 5% [46]. Таким образом, на настоящий момент резистентность пневмококков к макролидам не является проблемой для нашей страны, кроме того, судя по фенотипу резистентности, на территории РФ у *S. pneumoniae* превалирует MLSB-тип резистентности.

Что касается данных о чувствительности *S. pyogenes*, то по результатам того же проспективного микробиологического исследования ПеГАС были отмечены достаточно существенные различия в чувствительности *S. pyogenes* к макролидам в различные временные интервалы (табл. 1). Однако по данным последнего этапа исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.) 99% штаммов БГСА были чувствительны к эритромицину и клиндамицину [44].

**Принимая во внимание отсутствие различий в чувствительности к макролидам и линкозамидам в РФ в 2006–2009 гг., можно сделать несколько основных выводов:**

1. Резистентность к макролидам у пневмококков и БГСА в РФ не является проблемой.
2. На основании полученных данных и предполагаемых механизмов резистентности линкозамиды и 16-членные макролиды (джозамицин, mideкамицин) не имеют никаких микробиологических преимуществ перед 14- и 15-членными макролидами в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*.

**Миф 5. Антибиотики очень токсичны, и их применение требует обязательного назначения «препаратов прикрытия»**

Как среди врачей, так и среди населения бытует мнение, что антибиотики токсичны, вызывают аллергию и угнетают иммунитет, поэтому организму требуется несколько месяцев для «восстановления» нормального состояния и необходимо назначение антигистаминных, иммуностимулирующих/иммунокорректирующих, общеукрепляющих, витаминных и ряда других сопутствующих препаратов.

Возможно, данное заблуждение возникло в «раннюю эру» АБТ, когда используемые АМП (хлорамфеникол, аминогликозиды, сульфаниламиды, тетрациклины) действительно были токсичны и нередко вызвали нежелательные лекарственные реакции. В настоящее время в распоряжении врачей имеются эффективные препараты с благоприятным профилем безопасности. Все АМП, способные вызвать иммуносупрессию у человека, отсеиваются еще на стадии доклинических исследований [53]. Более того, у некоторых групп АМП (например, у азитромицина), наоборот, обнаружено благоприятное действие на иммунную систему: воздействие на синтез цитокинов/хемокинов, влияние на нейтрофилы, фагоцитоз, хемотаксис, усиление активности нормальных киллерных клеток, усиление апоптоза и мукоцилиарного клиренса, снижение секреции слизи бокаловидными клетками, уменьшение выраженности бронхиальной обструкции [54–56].

Нередко врачи полагают, что на фоне АБТ необходимо назначение сопутствующих ЛС, а именно так называемых «препаратов прикрытия» – «десенсибилизирующей» терапии (антигистаминных препаратов, тиосульфата натрия, кальция глюконата, кальция хлорида), противогрибковых препаратов (нистатин внутрь для профилактики развития кандидоза) и иммуностимулирующей/иммунокорректирующей терапии. Так, в 5 городах России в 2000 г. были проанкетированы участковые терапевты и пульмонологи городских поликлиник. Отвечая на вопрос о других группах ЛС для лечения пациентов с внебольничной пневмонией, более половины врачей отмечали целесообразным назначение одновременно с антибиотиками витаминов (59%) и антигистаминных препаратов (56%); 48% – противогрибковых ЛС, таких как нистатин, 34,4% – иммуномодуляторов, 11,2% – нестероидных противовоспалительных препаратов [57]. Антигистаминные препараты получали 16,9% пациентов при обострении ХОБЛ (проанализировано 1116 случаев амбулаторного лечения), при остром

среднем отите – 44,1% (n=1489), а при остром синусите – 59,2% (n=1529) [58]. В то же время клинических исследований, доказывающих эффективность применения антигистаминных препаратов у пациентов с острым риносинуситом, нет [59, 60]. Антихолинергический эффект антигистаминных препаратов I поколения может нарушать естественный мукоцилиарный клиренс из-за сгущения слизи, вызывать сухость слизистой оболочки полости носа и околоносовых синусов. Антигистаминные препараты II поколения, лишённые антихолинергического эффекта, могут быть рекомендованы для лечения пациентов с аллергией или хроническим синуситом, но не для терапии острого бактериального риносинусита [29, 61]. То же самое касается использования антигистаминных препаратов при обострении ХОБЛ: данные ЛС оказывают скорее негативный, чем позитивный эффект, поскольку повышают вязкость бронхиального секрета и затрудняют его отхождение.

На настоящий момент убедительных доказательств того, что антигистаминные препараты предотвращают развитие аллергических реакций при использовании других ЛС, в частности, антибиотиков, нет, а при совместном назначении нескольких препаратов увеличивается риск неблагоприятного лекарственного взаимодействия, нежелательных лекарственных реакций и существенно возрастает стоимость лечения [62, 63]. Фармакологическая профилактика должна использоваться только для предотвращения развития анафилактических реакций в ответ на быстрое в/в введение ванкомицина (используются антигистаминные препараты I поколения в/в) [64] и на рентгеноконтрастные вещества и средства для флюоресцентной ангиографии – в данном случае рекомендуется превентивное назначение глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов; во всех других случаях профилактическое назначение антигистаминных препаратов с другими ЛС не показано [65].

Одной из распространенных ошибок при проведении АБТ является назначение одновременно с антибиотиком противогрибковых средств с целью профилактики грибковых осложнений. Следует подчеркнуть, что при недлительном применении современных АМП у иммунокомпетентных пациентов риск грибковой суперинфекции минимален, и одновременное назначение антимикотиков не оправданно [66]. Комбинация антибиотика с противогрибковым средством возможна только у больных, получающих цитостатическую или противоопухолевую терапию, или у ВИЧ-инфицированных пациентов [67–69]. В этих случаях оправданно профилактическое назначение антимикотиков системного действия (кетоназол, итраконазол, флуконазол), но не нистатина [70, 71]. Последний практически не всасывается в ЖКТ и не способен предотвратить грибковую суперинфекцию иной локализации – полости рта, дыхательных путей, половых органов, грибковый сепсис [72].

Для многих российских врачей характерна особая «привязанность» к назначению общеукрепляющих и иммуностимулирующих препаратов. При этом в России широко применяются такие препараты, как полиоксидоний, глутамил-триптофан, диоксометилтетрагидропиримидин, тилорон и др. Данная группа препаратов отсутствует в международных рекомендациях по терапии

**Таблица 1. Резистентность *S. pyogenes* к макролидам и линкозамидам в РФ (по данным исследования ПеГАС) [44]**

Число штаммов, n	Период исследования (годы)		
	1999–2003	2004–2005	2006–2009
	301	149	410
Эритромицин-Ч, %	90,1	91,3	99,2
Эритромицин-У/Р, %	4,3	5,3	0,2
Эритромицин-Р, %	5,6	3,4	0,6
Клиндамицин-Ч, %	98,7	100	99
Клиндамицин-У/Р, %	1,3	0	0
Клиндамицин-Р, %	0	0	1

инфекционных заболеваний, а эффективность и необходимость их применения не доказаны в контролируемых клинических исследованиях [73].

**Миф 6. Антибиотики вызывают дисбактериоз, поэтому после курса антибиотиков необходимо восстанавливать кишечную микрофлору**

Действительно, наиболее частыми жалобами у пациентов на фоне применения антибиотиков являются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея). Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ могут быть как первичными, обусловленными непосредственным воздействием АМП на структуры пищеварительного тракта, так и опосредованными – в результате нарушения нормального биоценоза (например, нарушения вкуса при орофарингеальном кандидозе или развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД)). Многие антибиотики могут оказывать влияние на нормальную микрофлору организма, причем в большей степени страдает микрофлора полости рта и кишечника. Однако в подавляющем большинстве случаев при применении антибиотиков изменения количественного и качественного состава микрофлоры клинически не проявляются, не требуют коррекции и проходят самостоятельно.

Частота диареи на фоне приема различных АМП варьирует в широких пределах и составляет 2–6% при применении фторхинолонов [74], около 15% при терапии амоксициллином/клавуланатом [75] и до 25% при назначении эритромицина [76]. Однако среди всех случаев диареи на фоне терапии АМП не более 10–20% связаны с инфекцией *Clostridium (C.) difficile*. Терапия антибиотиками широкого спектра действия может вызвать подавление нормальной неспорообразующей анаэробной микрофлоры толстого кишечника, что приводит к избыточному росту *C. difficile* и последующему высвобождению токсинов А и В и развитию ААД. Случаи возникновения псевдомембранозного колита и ААД описаны при применении большинства АМП, однако считается, что наиболее часто эти состояния возникают при применении линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов [77]. Клинические проявления ААД могут варьировать от легкого самокупирующегося диарейного синдрома до тяжелейшего псевдомембранозного колита, токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса и даже летального исхода [78]. Развитие псевдомембранозного колита на фоне АБТ – опасное осложнение, требующее постоянной настороженности врачей. У пациентов с легкой ААД отмена причинно-значимого препарата обычно бывает достаточной для купирования симптомов, в то время как при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания помимо отмены антибактериальных препаратов (АБП) необходимо назначение метронидазола или ванкомицина внутрь [78].

Остальные случаи поражения ЖКТ вызваны функциональными нарушениями метаболизма углеводов или желчных кислот в кишечнике, аллергическими или токсическими эффектами АБП или фармакологическим действием АБП на моторику ЖКТ. Клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают моторику тонкой кишки [76].

Нельзя не подчеркнуть, что диспепсические расстройства при использовании макролидов связаны со стимуляцией перистальтики кишечника из-за активации мотилиновых рецепторов (так называемый прокинети́ческий эффект), которая возникает у значительного числа пациентов при применении в основном эритромицина [79]. «Новые» макролиды, такие как азитромицин (**Сумамед®**), характеризуются существенно лучшей переносимостью, что связано с менее выраженным прокинети́ческим эффектом [80]. Таким образом, диарея является очень частой жалобой при терапии макролидами и амоксициллином/клавуланатом, однако она, как правило, не представляет опасности для пациента, а ААД на фоне лечения макролидами развивается крайне редко.

**Миф 7. Антибиотики необходимо применять для санации очагов инфекции**

Важно знать, что выделение золотистых стафилококков с задней стенки глотки или из полости носа или с кожных покровов не является показанием к назначению антибиотиков [81, 82]. В настоящее время есть единственное показание для лечения носителей данного микроорганизма – в том случае, когда установлено, что носитель метициллинорезистентного штамма *S. aureus* (пациент или сотрудник специализированного отделения, например, хирургического, реанимации и интенсивной терапии, трансплантологии и др.) явился источником вспышки нозокомиальной инфекции в данном отделении [84, 83]. То же самое относится к бессимптомной бактериурии, которая не требует назначения АБТ (исключение составляют лишь беременные пациентки с бессимптомной бактериурией и пациенты с бактериурией перед инвазивным урологическим вмешательством – им необходимо назначение АМП) [85].

Часто врачи назначают нистатин или другой антимикотик в случае обнаружения в полости рта, моче или вагинальном мазке грибов рода *Candida*, ориентируясь при этом лишь на данные микробиологического исследования и не учитывая наличия или отсутствия симптомов кандидоза и факторов риска развития грибковой инфекции (тяжелый иммунодефицит и др.). Выделение грибов рода *Candida* из полости рта, влагалища или мочевых путей пациентов в большинстве случаев (у пациентов без факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза) отражает бессимптомную колонизацию, не требующую назначения системной противогрибковой терапии, – необходимо лишь устранение или уменьшение влияния факторов риска [66, 86, 87].

**Миф 8. Для достижения наилучшего эффекта антибиотик следует доставлять непосредственно в очаг инфекции, используя внутривполостное, интраартериальное, эндолимфатическое введение препарата**

Несомненно, при нетяжелых инфекциях во многих случаях нет необходимости в системном применении АМП. Так, местное применение антибиотиков оправданно при поверхностных бактериальных и грибковых ин-

фекциях кожи (например, применение крема с клиндамицином при эритразме или местное использование противогрибковых препаратов при поверхностных микозах), бактериальном вагинозе, кандидозном вульвовагините, конъюнктивите, наружном отите [88–90]. Имеются данные о высокой эффективности местного использования ушных капель с фторхинолонами (офлоксацином) для лечения наружного отита или острого среднего отита с отореей (т. е. при условии наличия перфорации барабанной перепонки, что обеспечивает достаточное проникновение антибиотика в полость среднего уха) [20]. В то же время при более глубоких и тяжелых поражениях, системных инфекционных процессах местной антимикробной терапии будет недостаточно.

Использование антибиотиков местно часто оказывается эффективным при лечении инфицированных ран. Тем не менее комбинация местного и системного применения АМП не обладает большей эффективностью, чем использование только системных или только местных антибиотиков. Более того, изолированное местное применение антибиотиков значительно уступает по эффективности системному применению. **При местном использовании антибиотиков следует соблюдать следующие принципы:**

1) не применять местно в ране антибиотики, которые в данной ситуации не были бы показаны и для системного применения;

2) не использовать большее число антибиотиков, чем это было бы необходимо при их системном применении в данной ситуации.

При расчете общей дозы следует суммировать дозы препарата, введенного парентерально и использованного местно в ране. Препараты для местного применения, используемые у пациентов с ожоговыми ранами, могут применяться и у отдельных категорий пациентов с обширными открытыми ранами.

Следует помнить, что местное применение АМП, предназначенных для системного введения (обкалывание раны, введение в дренажные трубки, орошение полостей во время операции) с целью профилактики или лечения инфекций в области хирургического вмешательства является нецелесообразным и не может сравниваться по эффективности с парентеральным назначением антибиотиков. В исследованиях установлено, что большинство АМП разрушается в результате взаимодействия с продуктами распада тканей, бактериальными токсинами и ферментами. Местное применение системных антибиотиков не позволяет создать оптимальные бактерицидные концентрации препарата в очаге инфекции и окружающих тканях, что приводит к формированию антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Кроме того, при местном применении антибиотиков происходит селекция резистентных штаммов, в связи с чем нежелательно использовать для местной терапии препараты, использующиеся и для системной терапии (например, мазь с гентамицином). Предпочтение следует отдать антисептикам либо антибиотикам, не применяющимся (или редко применяющимся) системно, таким как мупироцин и полимиксин. Таким образом, можно заключить, что

местная антибиотикотерапия, безусловно, оправдана, но лишь по определенным показаниям и с использованием определенных препаратов.

Является необоснованным внутрисполостное введение антибиотиков, в частности, в полости околоносовых пазух при синусите [92], внутрисплевральное введение при наличии плеврита [73], эндолумбальное введение антибиотиков (хлорамфеникол + пенициллин, стрептомицин) при инфекциях ЦНС [93], применение аминогликозидов внутрь для лечения кишечных инфекций [94].

Еще одна разновидность местного использования антибиотиков – аэрозольный путь введения. Эффективность данного пути введения является крайне сомнительной. Единственное показание для использования этого способа введения – это лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе (использование колестиметата натрия ингаляционно) [95]. Аэрозольный путь введения может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами в случае недостаточной эффективности системной АБТ; эффективность и безопасность применения некоторых АМП аэрозольно (в частности, аминогликозидов) в настоящее время изучаются в клинических исследованиях [95].

Большинство современных АМП (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны и др.) при в/в введении в адекватных дозах и при соответствующей для каждого препарата кратности введения хорошо проникают в органы и ткани и создают в них достаточные терапевтические концентрации, поэтому введения их непосредственно в очаг инфекции не требуется.

Современные макролиды с улучшенными фармакокинетическими свойствами, такие как азитромицин (**Сумамед**<sup>®</sup>), обладают уникальной тканевой направленностью и способностью формировать максимальные концентрации в очагах инфекции. К преимуществам фармакокинетики азитромицина относится низкий уровень связывания с белками плазмы (7–51%), что позволяет препарату быстрее перемещаться из сосудистого русла в ткани. Высокая липофильность азитромицина также способствует его хорошему проникновению в ткани и накоплению в них, о чем свидетельствует большой объем распределения – 31,1 л/кг. Все это ведет к тому, что концентрации азитромицина в тканях в десятки и сотни раз превышают сывороточные (например, в слизистой оболочке бронхов – до 240 раз, а в жидкости альвеолярного эпителия – до 80 раз) и поддерживаются на высоком уровне в течение 5–7 дней после его отмены.

Азитромицин хорошо проникает внутрь клеток (включая эпителиоциты, макрофаги, фибробласты и др.) и создает длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, до 1200 раз превышающие концентрацию в крови. Наибольшее накопление отмечается в фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагов). Фагоциты, насыщенные азитромицином, транспортируют его в очаг инфекционного воспаления за счет миграции под влияни-

ем секретируемых бактериями хемотаксических факторов, создавая в нем концентрацию антибиотика выше, чем в здоровых тканях, причем степень концентрации коррелирует с выраженностью воспалительного отека. Высвобождение из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов происходит в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов [96, 97]. Такая направленная доставка антибиотика имеет особое значение в случае инфекции в ограниченных локусах. Кроме того, накопление азитромицина в лизосомах фагоцитирующих клеток обеспечивает терапевтические концентрации препаратов в фаголизосомах и цитоплазме, что особенно важно с точки зрения воздействия на внутриклеточных возбудителей (*Chlamydomphila spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*) и обычных патогенов, которые в некоторых ситуациях могут находиться внутри клеток (например, *Streptococcus pyogenes*).

При внутрисполостном или эндолимфатическом введении антибиотиков невозможно прогнозировать их фармакокинетику, и концентрации препарата в очаге инфекции и сыворотке крови оказываются крайне вариabельными у различных пациентов. При этом концентрации могут быть как субтерапевтическими (что приводит к неэффективности терапии и риску развития резистентности у возбудителей), так и токсическими (с развитием тяжелых нежелательных реакций у пациентов). Кроме того, само по себе внутрисполостное, интраартериальное и эндолимфатическое введение препаратов является достаточно сложной инвазивной процедурой, способной привести к целому ряду серьезных осложнений у пациента. Принимая во внимание основополагающий принцип медицины «Non nocere» – «Не навреди», от таких методов доставки антибиотиков в очаг инфекции следует отказаться вообще.

**Заключение:** в данной публикации мы постарались рассмотреть наиболее распространенные заблуждения, касающиеся применения АБП в клинической практике. Вероятно, большинству читателей наши рассуждения покажутся азбучными истинами. В то же время если практическим врачам при назначении АБТ пациентам удастся избежать подобных ошибочных суждений, это приведет к несомненному улучшению качества, повышению эффективности и безопасности лечения пациентов с инфекциями в повседневной клинической практике.

**Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева» Россия, Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10, корп. 1, бизнес-центр «Конкорд», сектор А, 3 этаж**

#### Литература

1. Решедько Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова М.: ПЦ «Фармединфо», 2007. С. 32–46.
2. Levy S.B. Starting life resistance-free // *N Engl J Med.* 1990. Vol. 323. P. 335–337.
3. Rudholm N. Economic implications of antibiotic resistance in a global economy // *J Health Econ.* 2002. Vol. 21. P. 1071–1083.
4. Howard D.H., Scott R.D., Packard R., Jones D. The global impact of drug resistance // *Clin Infect Dis.* 2000. Vol. 36 (Suppl. 1). P. 4–10.
5. Jacoby G.A., Archer G.L. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents // *N Engl J Med.* 1991. Vol. 324. P. 601–612.

6. Hoiby N. Ecological antibiotic policy // *J Antimicrob Chemother.* 2000. Vol. 46 (Suppl. 1). P. 59–62.
7. Wenzel R.P., Edmond M.B. Managing antibiotic resistance // *N Engl J Med.* 2000. Vol. 343. P. 1961–1963.
8. Лекарственные средства и их рациональное использование. Информационный бюллетень ВОЗ. № 338. Май 2010 г. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/ru>.
9. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 11 September 2001. Available at: [http://www.who.int/csr/drugresist/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/csr/drugresist/WHO_Global_Strategy_English.pdf).
10. Antibiotics Still Overprescribed for Sore Throats, Bronchitis ID Week 2013: Abstracts 962 and 963. Presented October 3, 2013.
11. Кассирский И.А. О врачевании. М.: Медицина. 1970. 272 с.
12. Страчунский Л. С., Андреева И. В. Самолечение антибиотиками в России // *Ремедиум.* 2004. № 12. С. 19–25.
13. Андреева И.В., Козлов С.Н., Королев С.В. с соавт. От 2004 до 2009 года: изменились ли за пять лет рекомендации фармацевтов мужчинам с симптомами острого уретрита? // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2009. № 11 (3). С. 253–263.
14. McKee M., Mills L., Mainous A. Antibiotic use for the treatment of upper respiratory infections in a diverse community // *J Fam Pract.* 1999. Vol. 48. P. 993–996.
15. Sawair F.A., Baqain Z.H., Abu Karaky A. et al. Assessment of self-medication of antibiotics in a Jordanian population // *Med Princ Pract.* 2009. Vol. 18 (1). P. 21–25.
16. V n nen M.H., Pietil K., Airaksinen M. Self-medication with antibiotics - does it really happen in Europe? // *Health Policy.* 2006. Vol. 77 (2). P. 166–171.
17. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children // *Clin Ther.* 2011. Vol. 33 (1). P. 48–58.
18. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C. et al. ESCMID Guideline for the management of acute sore throat // *Clin Microbiol Infect.* 2012. Vol. 18 (Suppl 1). P. 1–28.
19. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis.* 2012. Vol. 55 (10). P. 86–102.
20. Gulani A., Sachdev H.P., Qazi S.A. Efficacy of short course (<4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: a systematic review of randomized controlled trials // *Indian Pediatr.* 2010. Vol. 47 (1). P. 74–87.
21. Kozyrskiy A., Klassen T.P., Moffatt M., Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. Vol. 9: CD001095.
22. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Subcommittee on management of acute otitis media: clinical practice guideline: diagnosis and management of acute otitis media // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. P. 1451–1465.
23. Alagi -Smailbegovi J., Saracevi E., Sutalo K. Azithromycin versus amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute sinusitis in children // *Bosn J Basic Med Sci.* 2006. Vol. 6 (4). P. 76–78.
24. Ng D.K., Chow P.Y., Leung L. et al. A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis // *J Paediatr Child Health.* 2000. Vol. 36 (4). P. 378–381.
25. Свищушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. с соавт. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012. № 14 (3). С. 176–190.
26. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis.* 2011. Vol. 53 (7). P. 25–76.
27. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // *Thorax.* 2011. Vol. 66. Suppl 2. P. 1–23.
28. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. М., 2011. 64 с.
29. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment // *Am Fam Physician.* 2004. Vol. 70 (9). P. 1697–1704.
30. Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein I.L. et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 116 (6 Suppl). P. 13–47.
31. Чучалин А.Г., Синогальников А.И., Козлов П.С. с соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010. № 12 (3). С. 186–222.
32. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases // *Clin Infect Dis.* 2011. Vol. 52 (5). P. 103–120.
33. Geisler W.M. Diagnosis and management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2010 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // *Clin Infect Dis.* 2011. Vol. 53. Suppl 3. P. 92–98.
34. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. J. STD AIDS.* 2010. Vol. 21 (11). P. 729–737.
35. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция» / под ред. В.И. Кисиной. М.: Ньюдиамед. 2011. С. 164–191.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012. Vol. 61 (31). P. 590–594.
37. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media // *Pediatrics.* 2014. Vol. 133 (2). P. 346–347.
38. Краткий справочник по антимикробной терапии / под ред. П.С. Козлова. Смоленск, МАК-МАХ, 2012. 460 с.
39. Исследование УТИАР-I, 1998–1999 гг., неопубликованные данные.
40. Jurado R.L. Why Shouldn't We Determine the Erythrocyte Sedimentation Rate? // *Clinical Infectious Diseases.* 2001. Vol. 33. P. 548–549.
41. Rubinstein E., Ronald A. Toronto declaration to combat antimicrobial resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 16, 2000, Toronto, Ontario, Canada.
42. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 1541–1551.
43. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009.
44. Азовская О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов П.С., исследовательская группа «ПЕГАС». Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов Streptococcus pyogenes в России за период 1999–2009 гг. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012. № 14 (4). С. 309–321.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.
46. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010. № 12 (4). С. 329–341.
47. Granizo J.J., Aguilar L., Casal J. et al. Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979–1997) // *J Antimicrob Chemother.* 2000. Vol. 46. P. 767–773.
48. Van der Meer J.W.M., Gyssens I.C. Considerations in providing antibiotic therapy. *The APUA Newsletter* 1992; winter. P. 3–5.
49. Fridmodt-Moller N., Espersen F., Jacobsen B. et al. Problems with antibiotic resistance in Spain and their relation to antibiotic use in humans elsewhere // *Clin Infect Dis.* 1997. Vol. 25. P. 939–941.
50. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: *Antibiotic and Chemotherapy.* Finch R.G., e.a.: eds. Churchill Livingstone, 2003. P. 310–325.
51. Robinson D.A., Sutcliffe J.A., Tewodros W. et al. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A streptococci // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50 (9). P. 2903–2911.
52. Thornsberry C., Brown N.P., Draghi D.C. et al. Antimicrobial activity against multidrug-resistant S.pneumoniae isolated in United States, 2001–2005 // *Postgrad Med.* 2008. Vol. 120 (Suppl. 3). P. 32–38.
53. Козлов П.С., Страчунский Л.С. Общие особенности антиинфекционных химиопрепаратов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова М.: ПЦ «Фармединфо», 2007. С. 64–68.
54. Culic O., Erakovic V., Pamham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics // *Eur J Pharmacol.* 2001. Vol. 429 (1–3). P. 209–229.
55. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides - an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *J Antimicrob Chemother.* 2005. Vol. 55 (1). P. 10–21.
56. Иммуномодулирующая активность макролидов – фармакологическое свойство или реальный клинический эффект? // *Клиническая фармакология и терапия.* 2005. № 14 (2). С. 5–9.
57. Рачина С.А., Козлов С.Н., Иделевич Е.А. с соавт. Представления врачей поликлиник об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Пульмонология.* 2004. № 2. С. 6–12.
58. Козлов С.Н. Фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации лекарственной терапии внебольничных инфекций в амбулаторных условиях; Дис. докт. мед. наук. Смоленск, 2004.
59. Braun J.J., Alabert J.P., Michel F.B. et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis // *Allergy.* 1997. Vol. 52. P. 650–655.
60. McCormick D.P., John S.D., Swischuk L.E. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children // *Clin Pediatr (Phila).* 1996. Vol. 35 (9). P. 457–460.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>