

Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков

✎ А.А. Упницкий

*Кафедра клинической фармакологии
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

В лекции освещаются принципы выбора антибактериальных препаратов, изложенные с позиций клинической фармакологии в виде трехступенчатого алгоритма. Рассматривается проблема эмпирического выбора антибактериальной терапии. При выборе антибиотика следует учитывать клиническую ситуацию, свойства микроорганизма, особенности пациента, а также свойства самого антибиотика. Разбираются показания к смене или отмене антибиотика в ходе лечения, принципы ступенчатой антибактериальной терапии.

Ключевые слова: антибиотики, эмпирическая антибактериальная терапия, алгоритм антибактериальной терапии.

Принципы выбора антибиотика

При выборе антибактериального препарата (АБП) помимо клинической ситуации следует учесть три группы факторов: характеристики микроорганизма, особенности макроорганизма (пациента) и свойства самого антибиотика.

Характеристики микроорганизма, которые следует учитывать при выборе АБП, — это его чувствительность к антибиотикам, врожденная или приобретенная устойчивость к ним и механизмы ее развития (выработка разных классов β -лактамаз, переход на альтернативный метаболический путь, ускоренное выведение антибиотика из микробной клетки и др.), внеклеточная или внутриклеточная локализация возбудителя. Например, применение ранних фторхинолонов у пациентов в отделении реанимации приводит к развитию резистентности микрофлоры к карбапенемам, поскольку для последних существует общий с фторхинолонами путь эффлюкса из микробной клетки.

К особенностям организма пациента относятся возраст (грудной, детский, пожилой), некоторые физиологические состояния (беременность, лактация), интеркуррентные заболевания (эпилепсия, анемия и др.), состояние иммунной системы и органов элиминации (печени и почек).

Безусловно, необходимо знать **свойства АБП** — его фармакодинамику (спектр антибактериального действия, минимальные подавляющие концентрации в отношении основных патогенов) и фармакокинетику: биодоступность при разных путях введения, особенности распределения в организме, способность накапливаться в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления, особенности биотрансформации (образование активных метаболитов) и пути элиминации (печень, почки).

Алгоритм выбора АБП условно можно представить в виде трех последовательных этапов.

Первый этап

На первом этапе следует прежде всего представить возможную этиологию инфекционно-воспалительного процесса, по по-

Контактная информация: Упницкий Александр
Абрамович, upal2005@yandex.ru

воду которого назначается АБП. Конечно, более точными являются результаты микробиологического исследования, однако к моменту начала **антибактериальной терапии** (АБТ) этих данных обычно еще нет. Поэтому, взяв до начала лечения у пациента материал для микробиологического исследования, в подавляющем большинстве случаев приходится делать предположение о наиболее вероятном патогене (патогенах) исходя из **оценки клинической ситуации**: локализации инфекционно-воспалительного процесса (легочная ткань, бронхи, плевральная полость, полость абсцесса в легком и т.д.), его характера (острый или обострение хронического), места возникновения заболевания (внебольничная или госпитальная инфекция, в отделении интенсивной терапии). Для более точной оценки этиологии процесса следует также учесть возрастные особенности пациента (у стариков выше удельный вес грамотрицательной флоры при воспалительных заболеваниях дыхательных путей), курение и злоупотребление алкоголем, возможность аспирации (при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сильном алкогольном опьянении, утрате сознания). Инфекционный эндокардит у лиц, использующих внутривенные наркотики, как правило, вызывается золотистым стафилококком.

Решая вопрос о включении того или иного АБП в перечень потенциально эффективных, следует учитывать сведения об **антибиотикорезистентности** в данном регионе. Например, пенициллинрезистентный пневмококк устойчив также к цефалоспорином I и II поколения. Уровень резистентности хеликобактера к кларитромицину, превышающий 20%, является препятствием к проведению эрадикационной терапии по классической тройной схеме (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин). При выявлении штаммов метициллинрезистентного золотистого стафилококка эффективны только ванкомицин, даптомицин и линезолид, а при на-

личии синегнойной палочки — фторхинолоны, карбапенемы, цефтазидим и цефоперазон/сульбактам.

Таким образом, первый шаг — это составление перечня АБП, которые будут эффективны в данном случае, исходя из возможных патогенов и спектра противомикробного действия антибиотиков.

Следующим шагом становится отбор антибиотиков из этого списка с учетом **иммунного статуса** пациента. Для иммунокомпromетированных пациентов (лейкозы, ВИЧ-инфекция, перенесенная лучевая или химиотерапия, программный гемодиализ) следует оставить в перечне только препараты бактерицидного действия, убрав из него бактериостатические.

Третий шаг — отбор антибиотиков с учетом локализации патологического процесса. В списке следует оставить только те АБП, которые при назначении в терапевтической дозе способны накапливаться в пораженном органе в высоких концентрациях, превышающих в несколько раз величину минимальной подавляющей концентрации для патогена. Например, аминогликозид II поколения гентамицин плохо проникает в ткань легких, а парентеральный цефалоспорин III поколения цефоперазон очень хорошо накапливается в органах брюшной полости.

Таким образом, первый этап выбора АБП завершается формированием списка антибиотиков, потенциально эффективных в конкретном случае.

Второй этап

На втором этапе выбора антибиотика из списка потенциально эффективных для данного случая АБП следует убрать потенциально опасные для больного. Прежде всего, надо учитывать указания в анамнезе на **непереносимость** того или другого препарата. Так, при аллергии к пенициллинам следует избегать назначения не только этих препаратов, но и цефалоспоринов, по-

скольку возможно (хотя и нечасто) развитие перекрестной аллергии.

Противопоказания могут иметь и **возрастной аспект**: у грудных детей следует избегать назначения сульфаниламидов из-за возможности вытеснения ими билирубина из связи с альбуминами, что приводит к повреждению центральной нервной системы. Также детям младше 12 лет противопоказаны фторхинолоны.

При беременности из АБП можно применять только пенициллины, цефалоспорины и макролиды, так как другие препараты способны оказывать неблагоприятное влияние на плод.

Сопутствующие заболевания могут быть причиной отказа от применения некоторых АБП. При эпилепсии противопоказано применение фторхинолонов, которые могут повышать судорожную готовность головного мозга. Тетрациклины и макролиды могут вызывать повреждение печени, поэтому они противопоказаны при ее патологии. Ряд антибиотиков обладают потенциальной гепатотоксичностью (цефоперазон, макролиды, клавулановая кислота) или нефротоксичностью (аминогликозиды, цефалоспорины I поколения, ванкомицин) и поэтому должны быть исключены или применяться при условии тщательного контроля состояния пациента и динамики соответствующих лабораторных показателей.

Третий этап

Третий этап — этап индивидуализации АБТ, когда выбирается, будет ли это комбинированная или монотерапия, способ введения антибиотика (внутрь, внутривенно, эндOLUMбально, ингаляционно и т.д.), интервалы между введениями, предполагаемая продолжительность терапии, а также выбираются критерии оценки ее эффективности и безопасности.

Комбинацию антибиотиков используют в случаях полирезистентной микрофлоры (госпитальные инфекции, туберкулез у за-

ключенных) или при наличии полимикробной ассоциации. Стандартом эрадикационной терапии при пилорическом хеликобактериозе является тройная схема или квадротерапия (ингибитор протонной помпы + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат + метронидазол). В этой схеме препарат висмута позволяет преодолеть резистентность хеликобактера к метронидазолу, частота которой в Москве и Санкт-Петербурге превышает 50%, а в целом по России — 40%.

Способ введения антибиотика зависит как от его фармакокинетических особенностей (высокая системная биодоступность пероральных цефалоспоринов, фторхинолонов, новых макролидов и амоксициллина в амбулаторной практике), так и от тяжести состояния пациента (при тяжелом состоянии антибиотики вводят внутривенно). Аминогликозидные антибиотики плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому при необходимости их применяют эндOLUMбально.

Интервал между введениями АБП определяется его фармакокинетическими свойствами (период полувыведения из очага воспаления, постантибиотическое действие за счет накопления в клетках иммунной системы в очаге воспаления).

Продолжительность АБТ зависит от локализации и характера инфекционно-воспалительного процесса, а также от наличия постантибиотического действия у антибиотика. Высокая потенциальная токсичность АБП может ограничивать его длительное применение (аминогликозиды, хлорамфеникол).

Оценка эффективности АБТ

Адекватная оценка эффективности проводимой АБТ позволяет внести своевременные коррективы в лечение (табл. 1). При ранней оценке анализируют динамику общих симптомов, обращая внимание на уменьшение интоксикации, снижение тем-

Таблица 1. Критерии положительного эффекта АБТ

Сроки оценки	Критерии
Ранние (48–72 ч)	Положительная клиническая динамика — уменьшение лихорадки и интоксикации Отрицательные результаты бактериологического исследования через 3–4 дня лечения
Поздние	Стойкое клиническое улучшение — нормализация температуры тела, отсутствие рецидивов лихорадки и ознобов Отсутствие рецидивов инфекции в течение 2 нед после окончания АБТ Отрицательные результаты бактериологического исследования на 3–7-й день после окончания АБТ
Окончательные (1–3 мес)	Отсутствие повторных инфекций в течение 2–12 нед после окончания АБТ

пературы тела (не обязательно до нормальной), улучшение аппетита. Такая динамика свидетельствует об уменьшении микробной массы и об эффективности выбранной схемы лечения.

При отсутствии эффекта от проводимой АБТ следует решить следующие вопросы:

- Существует ли бактериальный источник инфекции?
- Правильно ли выбран АБП?
- Не присоединилась ли суперинфекция?

В случае хирургической инфекции параллельно следует активно вести поиск источника инфекции — внутрибрюшного (рецидивирующий или рекуррентный очаг инфекции) или другой локализации (нагноение раны, пневмония, пролежни, тромбоз флебит, катетерная инфекция, уроинфекция).

В настоящее время получила признание **ступенчатая схема АБТ**, когда лечение начинают с парентерального введения антибиотика, а при достижении положительного результата переводят больного на пероральный прием АБП. Этот подход обоснован как с клинической, так и с фармакоэкономической позиций.

Критериями для перевода больного на пероральный прием АБП являются:

- улучшение/стабилизация клинической картины;
- частота сердечных сокращений <100 в 1 мин;

- систолическое артериальное давление >90 мм рт. ст.;
- частота дыхания <24 в 1 мин;
- насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом >92%;
- температура тела <38°C в течение 24 ч;
- тенденция к нормализации клинического анализа крови и уровня С-реактивного белка;
- возможность перорального приема пищи и жидкости;
- отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте.

При правильно подобранной АБТ важно ее своевременное окончание (табл. 2): как досрочное прекращение, так и затягивание ее отмены может иметь неблагоприятные последствия.

В клинической практике при оценке эффективности АБТ важно дифференцировать причины лихорадки, сохраняющейся на фоне лечения, — связана ли она с неэффективностью АБТ или имеет место лихорадка другого происхождения. Возможными причинами системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде служат продолжающийся процесс в брюшной полости, появление вторичных экстраабдоминальных очагов инфекции (нозочная пневмония, ангиогенное инфицирование, раневая инфекция) и воздействие лекарственных средств (инфузионные среды, антибиотики, другие препараты).

Таблица 2. Оптимальная продолжительность АБТ (при положительном клиническом эффекте)

Диагноз	Продолжительность АБТ, дни
Пневмония внебольничная	>5*
Пневмония стафилококковая	14–21
Абсцесс легкого	21
Бронхит хронический, обострение	7–10
Фарингит стрептококковый	7–10
Тонзиллит стрептококковый	7–10
Синусит бактериальный острый	10–14
Синусит бактериальный хронический, обострение	14–21
Отит средний	7–10
Менингит	10–14
Эндокардит инфекционный:	
стрептококк зеленающий	28
стафилококк	28
энтерококк	42
неустановленный возбудитель	42
Перикардит	21–28
Артрит септический (негонококковый)	21
Остеомиелит:	
острый	21–28
хронический	50–60
Пиелонефрит:	
острый	10–14
хронический, обострение	14
Цистит острый	3
Простатит:	
острый	14
хронический	90–120
Уретрит негонококковый	7
Перитонит	10
Холецистит/холангит	7–10

* Плюс 3 дня после нормализации температуры тела.

**Среди лекарственных препаратов вызыва-
ют лихорадку чаще всего:**

- β-лактамы антибиотики (кроме карбапенемов);

- сульфаниламиды;
- снотворные препараты, антидепрессанты и транквилизаторы;
- противосудорожные;
- слабительные;
- мочегонные;
- гипотензивные;
- антиаритмические;
- нестероидные противовоспалительные препараты (кроме ацетилсалициловой кислоты).

Надо учитывать, что редко лихорадку могут вызывать практически любые лекарственные средства.

Следует специально остановиться на некоторых **заблуждениях, связанных с АБТ**. Необходимо помнить, что антибиотики не действуют на вирусы и не предотвращают развитие бактериальных осложнений у больных с вирусными инфекциями; как правило, антибиотики не угнетают иммунитет; АБП не следует менять каждые 6–7 дней.

На сегодняшний день существует лишь **три причины для замены АБП в процессе лечения**: его клиническая неэффективность (при этом возможно добавление к этому препарату другого АБП, синергичного в отношении предполагаемого патогена), развитие нежелательных реакций, требующих отмены препарата, и высокая потенциальная токсичность, ограничивающая его длительное применение (аминогликозиды, хлорамфеникол).

Рациональный выбор антибиотика обеспечивает успешное излечение инфекционно-воспалительных процессов различной локализации в кратчайшие сроки, тогда как нерациональный выбор АБП повышает риск неблагоприятного исхода, ведет к развитию осложнений и повышает стоимость лечения. Доказано также, что правильный эмпирический выбор стартовой АБТ существенно увеличивает выживаемость пациентов с госпитальной инфекцией.

Рекомендуемая литература

Инфекции в амбулаторной практике / Под ред. С.В. Яковлева. Вып. 1. М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2002. 149 с.

Нозокомиальная пневмония у взрослых: Рос. нац. рекомендации. М.: Боргес, 2009. 92 с.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчун-

ского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. М.: Эхо, 2010. 938 с.

Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М.: Ньюдиамед, 1996. 119 с.

Principles of Antimicrobial Therapy

A.A. Upnitsky

Principles of antimicrobial therapy as a sequential three-step algorithm are discussed, the problem of empiric starting antimicrobial therapy and factors to be taken into account before antimicrobial therapy will initiate. They include: properties of antimicrobials, sensitivity and resistance of microbial pathogens; age, immune status and other patient's features. Indications for antibiotics change and discontinuation are also discussed.

Key words: antimicrobials, empiric antimicrobial therapy, algorithm antimicrobial therapy.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.

Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати”
в разделе “Журналы России”.

