

Резолюция совета экспертов

«Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации» от 1 июня 2015 г., Москва

Resolution of the Board of Experts

"Current position of macrolides in the treatment of respiratory tract infections with the new data on the resistance of respiratory pathogens in the Russian Federation" dated June 1, 2015, Moscow

Козлов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор

Главный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Гаращенко Татьяна Ильинична, доктор медицинских наук, профессор

Заместитель директора по учебно-методической работе ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России. Профессор кафедры оториноларингологии ФУВ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Геше Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор

Директор УДКБ, заведующая кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зырянов Сергей Кенсариневич, доктор медицинских наук, профессор

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Карпова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор

Заведующая кафедрой детской оториноларингологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Овчинников Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор

Заведующий кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ревакина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор

Заведующая отделением аллергологии ФГБНУ «НИИ питания».

Свистушкин Валерий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор

Директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Синопальников Александр Игоревич, доктор медицинских наук, профессор

Заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

В 2014 г. Всемирной организацией здравоохранения был опубликован «Глобальный отчет по надзору за резистентностью к антимикробным препаратам», согласно которому проблема устойчивости создает все большую угрозу для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и выходит далеко за пределы чисто медицинской. Причем это не отдаленный прогноз на будущее, а результаты анализа ситуации, которая складывается сейчас во всем мире. Учитывая, что новых антимикробных препаратов на рынке появляется очень мало, оптимизация применения этого уникального класса лекарственных средств становится приоритетной задачей. Избыточное потребление антибиотиков является одной из основных причин возникновения резистентности к антимикробным препаратам (АМР). Однако и недостаточное использование антимикробных препаратов (АМП) также ведет к возникновению и росту АМР, что связано с неправильным выбором лечения, неверной дозировкой, незавершенным курсом лечения и низким качеством АМП. В связи с этим одна из ос-

новных стратегий сдерживания АМР заключается в том, чтобы содействовать обоснованному применению антибиотиков и бороться с их неправильным использованием.

1 июня 2015 г. под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялось заседание Экспертного совета для обсуждения современных позиций макролидов в терапии инфекций дыхательных путей (ИДП) с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации.

В настоящее время для лечения внебольничных ИДП основными классами используемых антибактериальных препаратов (АБП) продолжают оставаться β-лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны. Однако следует помнить, что респираторные фторхинолоны не разрешены к применению у детей. К сожалению, за несколько последних десятилетий новых препаратов в этих классах не появилось. В ближайшие годы не приходится ждать ни одного нового антибиотика для амбу-

латорного лечения респираторных инфекций в педиатрической практике, зарегистрировано только несколько новых АМП для терапии внебольничных пневмоний тяжелого течения на госпитальном этапе. Тем не менее, многие из входящих в основные три класса АБП продолжают оставаться актуальными для применения и сохраняют свою активность в отношении большого числа возбудителей внебольничных инфекций.

Мониторинг основных респираторных патогенов *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* в РФ на регулярной основе проводится с 1999 г. МАКМАХ, НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам и является составной частью проспективных многоцентровых микробиологических исследований ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III и ПеГАС-IV. Согласно результатам исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышала в прошлом десятилетии 11%. Также оставалась невысокой резистентность этих бактерий к макролидам. Частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляла 7,3%. Данные по другим респираторным патогенам также показывали относительно невысокий уровень антибиотикорезистентности. В настоящее время получены данные IV фазы исследования ПеГАС (2010–2015 гг.), где вместе с сохранением высокой активности аминопенициллинов и респираторных фторхинолонов зафиксирована тенденция к повышению устойчивости пневмококка к макролидам, причем до 25% *S. pneumoniae* являются нечувствительными к препаратам этого класса. При этом около 61% устойчивых пневмококков имеют механизм резистентности, связанный с метилированием аденина в 23S-рибосомальной РНК, что ведет к сопоставимой нечувствительности возбудителя к 14-, 15- и 16-членным макролидам. Некоторые микробиологические преимущества 16-членных макролидов критически не влияют на клиническую эффективность. Одной из причин сложившейся тенденции в отношении макролидов является широкое использование некачественных генериков. Несколько исследований, проведенных в РФ, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что потенциально может приводить к росту резистентности. Кроме того, возможно распространение одного или нескольких высокорезистентных клонов или формирование резистентности в отдельной возрастной группе. Дальнейший мониторинг антибиотикорезистентности и проведение молекулярно-генетических исследований позволят в будущем заблаговременно выявлять и предупреждать распространение высокорезистентных штаммов. Ожидается также изменение циркулирующей популяции пневмококков под влиянием внесенной в национальный календарь профилактических прививок конъюгированной пневмококковой вакцины. При пересмотре рекомендаций по внебольничной пневмонии будут учтены новые данные по in vitro-резистентности, однако макролиды сохраняют свои позиции при терапии различных видов пневмоний у пациентов, в том числе госпитализированных в отделения общего профиля, отделения реанимации и интенсивной терапии.

Согласно данным ПеГАС, достаточно благоприятно сейчас складывается ситуация с резистентностью гемофильной палочки. В целом резистентность гемофильной палочки к β-лактамам не превышает 3%. Высокую активность по-прежнему демонстрируют аминопенициллины, респираторные фторхинолоны, а также новые макролиды: азитромицин и кларитромицин. Самая же высокая антигемофильная активность среди макролидов обнаружена у азитромицина, и устойчивости к нему у гемофильной палочки, согласно полученным результатам, нет. Именно поэтому в рекомендациях по лечению риносинуситов и

острых средних отитов сохраняют свои позиции и азитромицин, и кларитромицин. В многочисленных сравнительных исследованиях азитромицин и кларитромицин показали высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином, цефалоспорином и респираторными фторхинолонами.

S. pyogenes имеет 100% чувствительность к β-лактамам. В то же время высокую активность по отношению к этому микроорганизму демонстрируют респираторные фторхинолоны и макролиды. Причем среди последних не выявлено значительных различий по активности в отношении *S. pyogenes*. Для всех пероральных антибиотиков рекомендуемый курс терапии при стрептококковом тонзиллофарингите составляет 10 дней. Единственным исключением является азитромицин, который может применяться более коротким курсом.

В современных условиях при лечении респираторных инфекций макролиды остаются препаратами выбора у пациентов с аллергией на пенициллины, с приемом β-лактамов и респираторных фторхинолонов в течение предшествующих 30–90 дней, а также у пациентов с высоким риском инфекции атипичной этиологии.

Для лечения ИДП бактериальной природы в педиатрической практике и у беременных женщин применяют два основных класса антибиотиков – β-лактамы и макролиды. Учитывая основной спектр респираторных патогенов у детей, включающий не только типичные, но и атипичные возбудители, применение макролидов в качестве препаратов 1-й линии терапии является вполне обоснованным у детей старше 5 лет. В связи с особой ролью атипичных возбудителей в этиологии заболеваний лимфоузлоточного кольца у детей макролиды занимают важное место в лечении этой патологии благодаря высокой тропности к лимфоидной ткани и фармакодинамическим преимуществам.

В целом макролиды характеризуются благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся пациентами. При их применении не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему. Тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикоассоциированная диарея встречаются крайне редко. Нежелательные побочные реакции при приеме макролидов, например такие, как крапивница, обычно являются обратимыми и купируются после завершения лечения. На сегодняшний день результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает величину 1 случай на 100 тыс. назначений. Однако выявление факторов риска (структурные заболевания сердца, брадикардия, генетическая предрасположенность, электролитные нарушения, лекарственное взаимодействие, пожилой возраст, печеночная или почечная недостаточность) и их адекватная оценка позволяют еще больше повысить безопасность использования этого класса АБП. Гепатотоксический потенциал макролидов невысок, расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Что касается азитромицина, то еще более низкий потенциал гепатотоксического действия препарата связан с тем, что он не метаболизируется в печени и риск его лекарственного взаимодействия ничтожно мал. Следует помнить, что не существует препаратов без нежелательных лекарственных реакций, это неизбежное и распространенное явление. Однако в целом качественные АБП, назначенные врачом в необходимых дозах и по показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, характеризуются благоприятным профилем безопасности. Гарантией хорошей изученности профиля безопасности АБП служат многолетний опыт широкого клинического применения и постоянный фармаконадзор.

В заключение необходимо отметить, что возможности для сдерживания дальнейшего роста АМР существуют. Одним из основных являются ограничение и рациональное использование АМП в целом при вирусных инфекциях, ограниченное осложненным течением. При этом нельзя ограничивать какой-либо один класс или группу, так как это может привести к росту резистентности к другим классам АМП, которые будут использоваться чаще. Соблюдение длительности терапии и применение АМП в рамках, зарегистрированных в РФ показаний, также увеличит срок эффективного использования существующих антибиотиков. Ограничение присутствия на рынке генерических препаратов с субоптимальным содержанием действующих веществ может быть достигнуто усилением государственного контроля над качеством лекарственных препаратов, находящихся в обращении, и проведением исследований по эквивалентности регистрируемого генерика по сравнению с оригинальным препаратом. Дальнейшие эпидемиологические исследования, проведение мониторинга антибиотикорезистентности и молекулярно-генетических исследований с акцентом на особые категории пациентов поз-

волят рациональнее проводить антибактериальную терапию и сохранить эффективность существующих препаратов для будущих поколений. Таким образом, несмотря на выявленный рост резистентности пневмококка к макролидам, препараты этой группы сохраняют свое значение как препараты стартовой терапии у детей с инфекцией лимфоглоточного кольца, пациентов с пневмонией, в том числе госпитализированных в отделения общего профиля, отделения реанимации и интенсивной терапии (в комбинации с β -лактамами), как препараты альтернативы при лечении риносинуситов и острых средних отитов, стрептококкового тонзиллофарингита, при непереносимости β -лактамов, а также у пациентов с высоким риском инфекции атипичной этиологии.

Опубликовано при поддержке ООО «Тева»
ООО «Тева». 115054, Россия, г. Москва,
ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 (495) 644-22-34,
факс: +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru
SUM-RU-NP-00004-DOK-26082016