



МОО Альянс клинических  
химиотерапевтов и микробиологов  
Российское общество акушеров-гинекологов

# **Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике**

Российские практические  
рекомендации

Москва  
2014 год

**Редакторы:**

Профессор Яковлев Сергей Владимирович  
Профессор Рафальский Владимир Витальевич  
Профессор Сидоренко Сергей Владимирович  
Профессор Спичак Татьяна Владимировна

**Координатор проекта:**

К. м. н. Довгань Е. В.

**Авдеев Сергей Николаевич**

Москва, НИИ Пульмонологии РАМН,  
профессор, зам. директора института

**Аполихина Инна Анатольевна**

Москва, ФГБУ НЦАГ и П им. Академика  
В. И. Кулакова. Кафедра акушерства,  
гинекологии и перинатологии и  
репродуктологии Института  
профессионального образования врачей  
ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава  
России. Д.м.н., профессор, руководитель  
Гинекологического отделения  
восстановительного лечения и Дневного  
стационара

**Бакрадзе Майя Джемаловна**

Москва, «Научный центр здоровья  
детей» РАМН, руководитель отделения  
диагностики и восстановительного  
лечения, профессор, д. м. н.

**Белов Борис Сергеевич**

Москва, лаборатория изучения  
роли инфекций при ревматических  
заболеваниях Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
ревматологии им. В. А. Насоновой»,  
РАМН, зав. лабораторией, д. м. н.,  
профессор

**Буданов Павел Валерьевич**

Москва, Кафедра акушерства, гинекологии  
и перинатологии лечебного факультета  
ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. Сеченова,  
доцент кафедры

**Горбунова Елена Алексеевна**

Москва, ФГБУ НЦАГ и П им. Академика  
В. И. Кулакова. Врач акушер-гинеколог  
Гинекологического отделения  
восстановительного лечения

**Дворецкий Леонид Иванович**

Москва, Кафедра госпитальной терапии  
№ 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова зав.  
кафедрой, профессор

**Довгань Евгений Валерьевич**

Смоленск, Институт клинической  
фармакологии, Кафедра экономики  
фармацевии Смоленской Государственной  
медицинской академии научный  
сотрудник, ассистент кафедры

**Дронов Иван Анатольевич**

Москва, кафедра детских болезней  
лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого  
МГМУ им Сеченова, доцент кафедры  
детских болезней лечебного факультета  
ВБОУ ВПУ 1 МГМУ им И. М. Сеченова

**Елисеева Екатерина Валерьевна**

Владивосток, кафедра общей и  
клинической фармакологии ГБОУ ВПО  
«Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ,  
зав. кафедрой, д. м. н., профессор

**Журавлева Марина Владимировна**

Москва, кафедра клинической  
фармакологии и пропедевтики  
внутренних болезней Первого МГМУ  
им. И. М. Сеченова, д. м. н., профессор,  
Главный клинический фармаколог г.  
Москвы

**Заплатников Андрей Леонидович**

Москва, Российская медицинская академия  
последипломного образования, кафедра  
педиатрии, декан педиатрического  
факультета, врач-педиатр высшей  
квалификационной категории, профессор  
кафедрой

**Захарова Ирина Николаевна**

Москва, Российская медицинская  
академия последипломного образования,  
кафедра педиатрии, профессор, зав.  
кафедрой, заслуженный врач РФ,  
главный педиатр ЦФО России

**Зырянов Сергей Кенсариневич**

Москва, кафедра клинической  
фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им.  
Н. И. Пирогова МЗ РФ, д. м. н., профессор

**Изотова Галина Николаевна**

*Москва, Московский научно-практический центр оториноларингологии ДЗ г. Москвы  
Руководитель отдела клинической фармакологии*

**Казанцев Виктор Александрович**

*Санкт-Петербург, кафедра РМАПО, главный пульмонолог Ленинградской области, д. м. н., профессор*

**Кан Наталья Енкиновна**

*Москва, ФГБУ НЦАГ и П им. Академика В. И. Кулакова. Д. м. н., главный врач Карнеева Ольга Витальевна  
Москва, Институт оториноларингологии ФМБА России профессор, зам. директора института оториноларингологии ФМБА России*

**Кира Евгений Федорович**

*Москва, Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ, Российский национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова профессор, зав. кафедрой, главный акушер-гинеколог*

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**

*Москва, ПМГМУ им. И. М. Сеченова, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела «женское здоровье»*

**Лобзин Юрий Владимирович**

*Санкт-Петербург, Директор ФГБУ НИИ ДИ ФМБА России (НИИ детских инфекций), профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН*

**Малахов Александр Борисович**

*Москва, кафедра детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова*

**Малова Ирина Олеговна**

*Иркутск, Кафедра дерматовенерологии ФПК ППС Иркутского государственного медицинского университета, профессор, зав. кафедрой*

**Мумладзе Этери Борисовна**

*Москва, Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра педиатрии, доцент кафедры педиатрии РМАПО*

**Перепанова Тамара Сергеевна**

*Москва, ФГБУ НИИ Урологии, д. м. н., проф., заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения МЗ РФ ФГБУ «Научно-исследовательский институт Урологии»*

**Рафальский Владимир Витальевич**

*Смоленск, Кафедра экономики фармацевцев Смоленской Государственной медицинской академии, профессор, директор Автономного некоммерческого партнёрства «Институт клинической фармакологии»*

**Рязанцев Сергей Валентинович**

*Санкт-Петербург, НИИ уха, горла, носа и речи, д. м. н. профессор*

**Савичева Алевтина Михайловна**

*Санкт-Петербург, Лаборатория микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта профессор, заведующая лабораторией*

**Самсонов Алексей Андреевич**

*Москва, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор*

**Свиштушкин Валерий Михайлович**

*Москва, 1 МГМУ им. И. М. Сеченова профессор, зав. кафедрой*

**Сидоренко Сергей Владимирович**

*С. Петербург, НИИ детских инфекций ФМБА РФ, кафедра микробиологии Северо-Западного федерального медицинского университета им. И. И. Мечникова, профессор, Вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов*

**Соколовский Евгений Владиславович**

*Санкт-Петербург, Кафедра дерматовенерологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, профессор, зав. кафедрой*

**Спичак Татьяна Владимировна**

*Москва, Кафедра педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор, д. м. н.*

**Суворова Маргарита Петровна**

*Москва, Кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, к. м. н., ассистент кафедры*

**Тапильская Наталья Игоревна**

*Санкт-Петербург, Кафедра акушерства и гинекологии, кафедра онкологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, д. м. н., профессор кафедры*

**Таточенко Владимир Кириллович**

*Москва, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН профессор, главный научный сотрудник*

**Урсова Наталья Игоревна**

*Москва, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, профессор, ведущий научный сотрудник, главный детский гастроэнтеролог МО*

**Чернова Надежда Ивановна**

*Москва, Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ им. М. А. Семашко, доцент кафедры*

**Шевяков Михаил Александрович**

*Санкт-Петербург, ГОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский Университет им. И. И. Мечникова», Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, профессор*

**Шмаков Роман Георгиевич**

*Москва, ФГБУ НЦАГ и П им. Академика В. И. Кулакова. Д. м. н., руководитель Акушерского физиологического отделения*

**Яковлев Сергей Владимирович**

*Москва, Кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов профессор кафедры*

**Харит Сусанна Михайловна**

*Санкт-Петербург, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, д. м. н., профессор*

## Содержание

Введение

Раздел 1. Цель и задачи Практических рекомендаций

Раздел 2. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации

2.1. Резистентность возбудителей инфекций дыхательных путей

2.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей

2.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем

2.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций

Раздел 3. Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Раздел 4. Стратегические вопросы уменьшения использования антимикробных средств в амбулаторной практике

Раздел 5. Возможности региональной законодательной и исполнительной власти по рационализации использования антибиотиков в амбулаторной практике и сдерживанию антибиотикорезистентности

Раздел 6. Тактические вопросы рационального применения антимикробных средств

6.1. Обоснование назначения антибактериальных средств

6.2. Обоснование выбора АМП при внебольничных инфекциях

6.3. Обоснование дозирования антимикробных препаратов

6.4. Путь введения антимикробных препаратов

6.5. Комбинированное назначение антимикробных препаратов

6.6. Показания для назначения антимикотиков

6.7. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

- 6.8. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии отмены
- 6.9. Оригинальные и генерические антимикробные препараты
- 6.10. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике
- 6.11. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии

Раздел 7. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)

- 7.1. Инфекции верхних дыхательных путей
- 7.2. Инфекции нижних дыхательных путей
- 7.3. Инфекции мочевыводящих путей
- 7.4. Инфекции кожи и мягких тканей
- 7.5. Инфекции, передаваемые половым путем
- 7.6. Инфекции пищеварительного тракта
- 7.7. Инфекции в акушерстве и гинекологии

Раздел 8. Рекомендации по этиотропной терапии гриппа и других вирусных инфекций

Раздел 9. Профилактика инфекций в амбулаторной практике

- 9.1. Антимикробная профилактика

Раздел 10. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)

- 10.1. Острый средний отит
- 10.2. Острый ринит/острый риносинусит
- 10.3. Острый тонзиллит
- 10.4. Острый бронхит
- 10.5. Внебольничная пневмония

Раздел 11. Особенности применения антимикробных средств  
у отдельных категорий пациентов

11.1. Применение АМП при беременности и лактации

11.2. Применение антибиотиков у пожилых

Раздел 12. Нежелательные лекарственные реакции при применении  
антимикробных средств

Раздел 13. Этиологическая диагностика инфекций в амбулаторной  
практике

Приложение. Методология проведения клинко-  
эпидемиологических исследований потребления антимикробных  
средств и оценки адекватности антимикробной терапии  
в амбулаторной практике



## Введение

### Современные проблемы инфекций и антимикробной терапии в амбулаторной практике

Антимикробные средства относятся к лекарственным препаратам, эффективность которых является наиболее очевидной. Внедрение антибиотиков в медицинскую практику привело к снижению летальности при наиболее тяжелых и широко распространенных инфекционных болезнях (пневмония, менингит, эндокардит, туберкулез и др.), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка.

Первоначальные успехи применения первых антибиотиков и связанные с этим фактом оптимизм и дальнейшие перспективы разработки новых антимикробных средств позволили ученым и клиницистам в 50-е и 60-е годы XX столетия высказать мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней как значительного фактора общественной жизни человечества. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причем особую остроту и драматизм проблема приобрела в последние 5–10 лет, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры».

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов вырабатывать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течении многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 90-х годов прошлого столетия, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практиче-

скую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счет роста потребления этих препаратов, прежде всего, за счет их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 году документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения.

Однако в глобальном плане эти меры оказались недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов, как в стационарах, так и вне стационаров. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов – возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (*collateral damage*) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего, для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Комплекс необходимых для этого мероприятий по рационализации применения антимикробных препаратов с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности обозначается как управление антибиотикотерапией (*Antibiotic Stewardship*) и представлен в настоящих рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения антимикробных препаратов лечебных учреждениях первичного звена России.

Данные Практические рекомендации предназначены в помощь врачам первичного звена, как общей практики, так и разных специалистов (терапевты, педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, урологи, акушеры-гинекологи, дерматовенерологи) по рациональному применению антимикробных препаратов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Рекомендации также адресованы тем специалистам поликлиник, которые имеют возможность влиять на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования антимикробных препаратов, – главным врачам и заместителям главного врача по профилю, клиническим фармакологам.

## **Раздел 1. Цель и задачи Практических рекомендаций**

Целью Практических рекомендаций является:

- Рационализация применения антимикробных лекарственных средств в амбулаторной практике
- Сдерживание антибиотикорезистентности.

Задачами Практических рекомендаций являются:

- Предоставление врачам первичного звена современной информации об этиологии внебольничных инфекций и распространении в России антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей респираторных, мочеполовых и кишечных инфекций
- Предоставление врачам разных специальностей практической информации по рациональному применению антимикробных средств для лечения наиболее распространенных форм бактериальных и вирусных инфекций у взрослых и детей
- Предоставление врачам информации по тактике применения антимикробных средств с позиций доказательной медицины
- Обучение вопросам рационального и безопасного применения антимикробных средств у отдельных «проблемных» категорий пациентов – беременных и кормящих женщин, детей младшего возраста, пожилых, пациентов с ко-морбидностью
- Предоставление врачам информации по современным возможностям этиологической диагностики инфекций в амбулаторной практике
- Обсуждение возможности антибиотикопрофилактики и вакцинопрофилактики инфекций в амбулаторной практике

- Предоставление организаторам здравоохранения и клиническим фармакологам рекомендаций по оптимизации применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике и мероприятиям по сдерживанию антибиотикорезистентности
- Обсуждение необходимых мер по информированию населения, пациентов, родителей об угрозе распространения антибиотикорезистентности и опасности самолечения антибиотиками.

## **Раздел 2. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации**

Глобальное распространение антимикробной резистентности (антибиотикорезистентности) среди возбудителей инфекционных болезней человека, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран, в том числе, и России. В этих условиях формирование стратегии рациональной антибактериальной терапии приобретает первостепенное значение. Предпосылками для формирования такой стратегии должны служить доказательные данные об эффективности антибактериальных препаратов при отдельных нозологических формах инфекционных болезней, а также данные о текущем уровне резистентности среди ведущих возбудителей. Применительно к возбудителям внебольничных инфекций общепринятой практикой является оценка распространенности резистентности в пределах государства или крупного географического региона.

В случае России использование в качестве ориентира для формирования стратегии антибактериальной терапии результатов многоцентровых исследований, охватывающих значительные регионы, может привести к определенным ошибкам. При всей важности результатов таких исследований, приоритет должен сохраняться за более локальными данными, вероятно, в пределах регионов, характеризующихся устойчивыми внутренними экономическими и социальными связями.

## 2.1. Резистентность возбудителей инфекций дыхательных путей.

К основным бактериальным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей, относится ограниченная группа микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

### 2.1.1. *Streptococcus pneumoniae*

Бета-лактамы. Основу терапии пневмококковых инфекций составляют бета-лактамы. Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам обусловлена модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. К настоящему времени опубликовано ограниченное число работ, посвященных оценке распространения антибиотикорезистентности среди *S. pneumoniae* в Российской Федерации. Более того, анализ результатов этих работ связан с определенными трудностями из-за отсутствия консенсуса по критериям чувствительности пневмококков к бета-лактамам между ведущими международными организациями CLSI [1] и EUCAST [2]. В таблице 1 приведены критерии, предлагаемые этими организациями.

Таблица 1. Критерии чувствительности *S. pneumoniae* (кроме изолятов, выделенных из ликвора) к бета-лактамам антибиотикам [1, 2]

Антибиотики	Критерии EUCAST		Критерии CLSI*
	Эпид. точка отсечения ≤ Дикий тип	Видоспецифические S ≤ / R >	S ≤ / R >
Пенициллин	0.06	0.06/2	2 / 4
Пенициллин V	0.06	По пенициллину	0.06 / 1.0
Амоксициллин	0.06	По ампициллину	2 / 4
Ампициллин	0.06	0.5/2	_***
Цефуроксим-Акс.	0.12	0.5 / 1.0	1 / 2
Цефуроксим-На.	0.12	0.25 / 0.5	0.5/1
Цефотаксим, цефтриаксон	0.06	0.5/2	1 / 2
Цефтибутен	Нет***	Нет	Нет

Примечания:

\* Критерии CLSI приведены к терминологии EUCAST, согласно которой изоляты считаются устойчивыми при МПК большей (>) пограничного значения. В оригинальной версии CLSI устойчивыми считаются изоляты с МПК исследуемого антибиотика большей или равной (≥) пограничному значению, что на одно разведение больше, чем при использовании терминологии EUCAST.

\*\* Критерии не приведены.

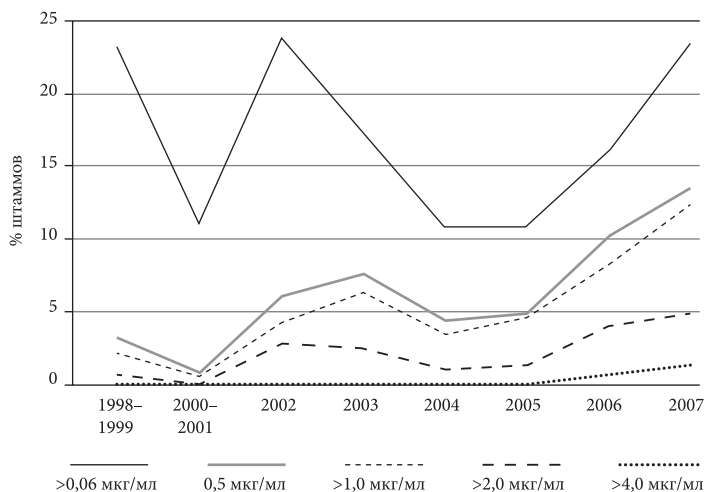
\*\*\* Оценка чувствительности не рекомендуется, антибиотик не обладает достаточной природной активностью, изолят рекомендуется оценивать как резистентный без исследования.

EUCAST предлагает несколько вариантов критериев интерпретации чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. 1. Эпидемиологическую точку отсечения, которая позволяет идентифицировать исследуемый изолят как микробиологически чувствительный (не обладающий механизмами резистентности) или как микробиологически устойчивый (обладающий механизмами устойчивости), но не позволяет прогнозировать эффективность лечения. 2. Фармакодинамические и видоспецифические критерии, которые позволяют прогнозировать эффективность лечения. Критерии CLSI также позволяют прогнозировать эффективность лечения, в то же время, CLSI не приводит аргументов, обосновывающих выбор предложенных критериев. EUCAST для обоснования критериев чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам использует фармакодинамический индекс  $T > \text{МПК}$  (длительность интервала времени, в течение которого концентрация свободного бета-лактама в крови превышает МПК в отношении возбудителя). Снижение обсемененности очага инфекции в эксперименте и клиническую эффективность бета-лактамов наблюдают при  $T > \text{МПК}$ , в течение не менее 40% от интервала дозирования. Документы, обосновывающие выбор критериев чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам приведены на сайте EUCAST в разделе Rationale Documents (<http://www.eucast.org/documents/rd/>).

При этом для лечения пневмонии в зависимости от МПК возбудителя и CLSI, и EUCAST рекомендуют различные дозы пенициллина. По рекомендациям EUCAST при лечении пневмонии, вызванной штаммами с  $\text{МПК} \leq 0.5$  мкг/мл, доза пенициллина должна составлять 8.0 млн ЕД/сут, при  $\text{МПК} \leq 1.0$  мкг/мл – до 16.0 млн ЕД/сут, при  $\text{МПК} \leq 2$  мкг/мл – 24 млн ЕД/сут. По рекомендациям CLSI при  $\text{МПК} \leq 2$  мкг/мл – 12 млн ЕД/сут, при  $\text{МПК} = 4.0$  мг/мл от 18 до 24 млн ЕД/сут. Таким образом, очевидно, что EUCAST предлагает несколько более жесткие критерии чувствительности к пенициллину, чем CLSI. Для других бета-лактамов столь подробная регламентация не приводится.

Очевидно, что данные о распространении антимикробной резистентности необходимо анализировать с учетом приведенных выше критериев. Из всех регионов Российской Федерации распространение антибиотикорезистентности среди пневмококков наиболее подробно изучено для Москвы, где подобные систематические исследования проводились с 1998 г по 2007 г (ежегодно исследовали от 80 до 300 штаммов). Результаты наблюдения приведены на Рис. 1 [3]. Как следует из рисунка, частота выделения устойчивых штаммов ( $\text{МПК} > 0.06$  мкг/мл) в течение периода наблюдения колебалась в достаточно широком диапазоне: от 10.3% до 23.8%.

Набольший интерес представляет динамика распространения штаммов с МПК > 2.0 мкг/мл, рассматриваемых EUCAST как клинически устойчивые, а CLSI как нечувствительные (устойчивые+промежуточные). В 2007 г частота выделения таких штаммов достигла 5%, уместно напомнить, что при указанных значениях МПК согласно рекомендациям EUCAST даже максимальные дозы пенициллина будут неэффективны.



**Рисунок 1. Динамика распространения устойчивости к пенициллину в Москве**

В других регионах период наблюдения и количество ежегодно исследованных штаммов было значительно меньшим (30–160). Штаммы с МПК выше 2.0 мкг/мл выделяли лишь в Санкт-Петербурге, однако при незначительном количестве исследованных изолятов судить о реальной динамике этого показателя трудно. Что можно сказать о чувствительности пенициллин-устойчивых штаммов к амоксициллину.

В 2010 г были опубликованы результаты многоцентрового исследования (от 20 до 27 центров в разные года) динамики резистентности *S. pneumoniae* в различных регионах России с 1999 г. по 2009 г. [4]. Всего было исследовано 2419 изолятов, данные о количестве изолятов из отдельных регионов в работе не представлены, следует также отметить неточности в цитировании документов CLSI и EUCAST. Тем не менее, анализ фактических данных, приведенных в публикации, свидетельствует о выделении в период 2004–2009 гг. 8.1–11.2% микробиологически устойчивых изолятов и 1.3% изолятов с МПК > 2.0 мкг/мл.

Вполне очевидно, что различия в результатах двух исследований не носят принципиального характера. Тем не менее, значительное беспокойство вызывают данные полученные в Москве и Санкт-Петербурге в течение 2011–2013 гг. Так в работе [5] сообщается о снижении чувствительности к пенициллину у 29% изолятов, выделенных при остром среднем отите (22% промежуточных и 7% устойчивых), к сожалению, авторы не приводят использованные критерии. В Санкт-Петербурге в 2011–2013 гг. среди пневмококков, выделенных у детей при респираторных инфекциях и носительстве, 9.6% изолятов проявляли МПК более 2.0 мкг/мл (устойчивые по EUCAST), а у 35.3% МПК находилось в диапазоне 0.12–2.0 мкг/мл (промежуточные EUCAST) (О. С. Калиногорская, в печати). При применении критериев CLSI к устойчивым относились 3.6% изолятов, к промежуточным – 6%.

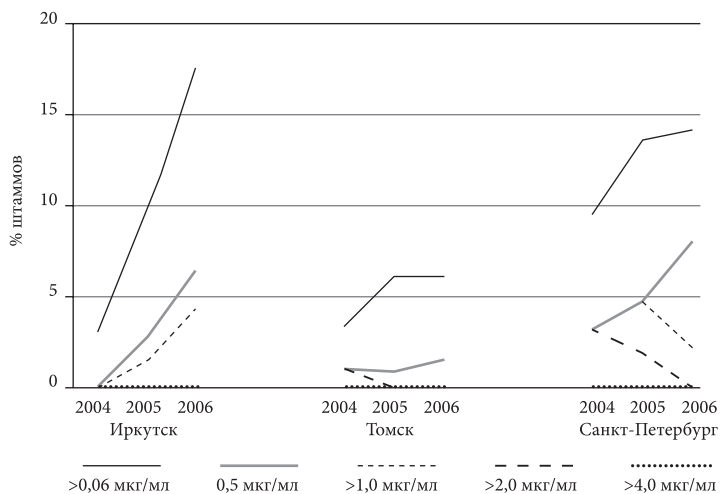


Рисунок 2. Динамика распространения устойчивости к пенициллину в Санкт-Петербурге, Иркутске и Томске

Анализ устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину имеет важное теоретическое и практическое значение, однако для амбулаторной практики большее значение имеет анализ чувствительности к амоксициллину. Согласно критериям EUCAST чувствительность к этому антибиотику оценивают по результатам определения МПК ампициллина (ампициллин и амоксициллин по природной активности в отношении пневмококков не различаются). Клинически устойчивыми считаются изоляты с МПК > 2.0 мкг/мл. CLSI предлагает изоляты с МПК 2.0 мкг/мл и меньше рассматри-



вать как чувствительные, при МПК=4.0 мкг/мл – как промежуточные, а при МПК $\geq$ 8.0 мкг/мл – как устойчивые. Однако ни CLSI, ни EUCAST не приводят рекомендаций по дозированию амоксициллина при различных значениях МПК, как это сделано для пенициллина.

Подробный анализ фармакодинамики амоксициллина приведен в работе [6], таблица 2. Из таблицы следуют крайне важные выводы. При МПК амоксициллина в отношении пневмококков до 2.0 мкг/мл включительно, для лечения соответствующих инфекций могут быть использованы стандартные дозы амоксициллина: для взрослых 1.5–2.0 г/сут, а для детей 40 мг/кг. Однако при МПК более 2.0 мкг/мл необходимо увеличивать дозу антибиотика до 3.0 г/сут для взрослых и до 90 мг/кг – для детей. Таким образом, вполне очевидно, что при исследовании распространения устойчивости среди пневмококков необходимо оценивать частоту изолятов с МПК > 2.0 мкг/мл. По данным исследования [3] в 2007 г в Москве такой уровень устойчивости проявляли 2.5% изолятов, а по данным работы [4] в 2006–2009 гг в целом по России – 0.4%. Среди пневмококков, циркулирующих у детей в Санкт-Петербурге в 2011–2013 гг., МПК амоксициллина более 2.0 мкг/мл проявляли 4.8% изолятов (О.С. Калиногорская, в печати). Следует отметить, что данные по чувствительности пневмококков к амоксициллину могут полностью перенесены на амоксициллин/клавуланат и амоксициллин/сульбактам, поскольку ингибиторы бета-лактамаз собственной активностью в отношении этих бактерий не обладают.

Таблица 2. Фармакодинамика амоксициллина [6]

Пациенты	Режимы дозирования (амоксициллин/клавуланат)	T > МПК (%) для разных МПК			
		1 мкг/мл	2 мкг/мл	4 мкг/мл	8 мкг/мл
Взрослые	875/125 x 2 рд.	44	40	-	-
	875/125 x 3 рд.	69	57	-	-
	1000/125 x 3 рд.	> 65	55	41	-
	2000/125 x 2 рд.	> 70	60	49	35
Дети	45/6.4 мг/кг/сут 2 приема	50	41	-	-
	40/10 мг/кг/сут 3 приема	59	44	-	-
	90/6.4 мг/кг/сут 2 приема	61	50	41	-

Цефалоспорины III поколения при лечении амбулаторных инфекций дыхательных путей используются реже, чем пенициллины, тем не менее, имеет смысл отметить, что в Москве в 2007 г частота изолятов, устойчивых (МПК > 2/0 мкг/мл) к цефотаксиму, составляла 1.2% [3], а в различных регионах РФ в период с 2006 по 2009 гг – 0.6% [4]. В 2011–2012 гг в Санкт-Пе-

тербурге частота выделения у детей с острым отитом, пневмонией а также при носительстве штаммов пневмококка, нечувствительных к цефотаксиму, составляет 3.2% по критериям CLSI и 10%, по критериям EUCAST (О.С. Калиногорская, в печати).

Оценивая роль бета-лактамов в лечении пневмококковых инфекций, необходимо отметить, что в этой группе антибиотиков некоторые препараты лишены значимой антипневмококковой активности, оценка чувствительности пневмококков к ним нецелесообразна. При запросе со стороны клиницистов бактериологическая лаборатория может сообщать об устойчивости, не проводя исследований [2]. К таким препаратам относят пенициллиназостабильные пенициллины (оксациллин), а также ряд оральных и парентеральных цефалоспоринов: цефалексин, цефазолин, цефадроксил, цефтибутен и цефтазидим [2].

**Макролиды.** Роль макролидов в лечении респираторных инфекций можно оценить как препараты «второй линии». Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам опосредуется двумя основными механизмами: метилированием участка связывания 50S субъединицы рибосомы (ферменты метилазы, кодируются *erm* генами) и активным выведением (эффлюксные помпы, кодируемые *mef* генами). В проявлении резистентности к макролидам существуют определенные закономерности. Метилирование участка связывания рибосом приводит к значительному повышению МПК (>16.0 мкг/мл) всех макролидных антибиотиков, в то время как активному выведению подвергаются только 14- и 15-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин).

Таким образом, на практике распространены следующие фенотипы пневмококков: 1) чувствительные ко всем макролидам, 2) устойчивые ко всем макролидам и 3). устойчивые к 14- и 15-членным макролидам, но чувствительные к 16-членным и линкозамидам. Для полноценной оценки чувствительности пневмококков к макролидам достаточно исследовать чувствительность к двум препаратам: одному представителю 14- и 15-членных макролидов (например, к эритромицину) и одному представителю группы 16-членных макролидов и линкозамидов (например, к клиндамицину).

Установлено, что в Москве, Санкт-Петербурге и Иркутске в период с 2004 г по 2007 г частота нечувствительных к эритромицину изолятов пневмококка составляла 11.3–12.5%, а в Томске лишь 2.3%, в свою очередь частота устойчивости к клиндамицину – 5.2–8.9% и 1.2%, соответственно [7]. В другом исследовании в период с 2006 г по 2009 г частота устойчивости к эритромицину составляла 4.6%, а к клиндамицину – 4.5% [4]. Ведущим

механизмом устойчивости пневмококков в России является метилирование (50%), активное выведение выявляется у 19.7% изолятов, а у 30.3% изолятов обнаруживают оба механизма устойчивости одновременно [8]. В настоящее время (2011–2013 гг.) в Санкт-Петербурге среди пневмококков, циркулирующих у детей устойчивость к эритромицину наблюдают у 30.8% изолятов, а к клиндамицину – у 14.8% (О.С. Калиногорская, в печати). В Москве среди пневмококков, вызывающих острый отит у детей устойчивость к эритромицину наблюдали в 26% случаев, а к клиндамицину – 20% [5].

**Фторхинолоны.** Устойчивость пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для Российской Федерации. В отдельные годы выделяли лишь единичные устойчивые штаммы [4, 9, 10].

Частота устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу и тетрациклину по данным опубликованных исследований достаточно высока и колеблется в пределах 20–40%, что не позволяет использовать указанные препараты для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

### 2.1.2. *Haemophilus influenzae*

По сравнению с пневмококками спектр природной чувствительности гемофильной палочки несколько уже. Микроорганизм мало чувствителен к пенициллину, из бета-лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколений. Именно эти препараты составляют основу терапии, как легких, так и тяжелых инфекций, вызываемых *H. influenzae*. Устойчивость этих бактерий к бета-лактамам связана либо с продукцией бета-лактамаз, либо с модификацией пенициллинсвязывающих белков.

В период с 2002 г по 2004 г частота продукции *H. influenzae* бета-лактамаз в Москве колебалась в пределах 3.2–4.9%. Выявляли единичные изоляты, устойчивые к ампициллину, но не продуцирующие бета-лактамазы. Штаммов, устойчивых к цефтриаксону, выявлено не было. Частота устойчивости к тетрациклину и ко-тримоксазолу среди *H. influenzae* колебалась в пределах 8–10% и 30–40%, соответственно. Ципрофлоксацин, офлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в Российской Федерации не зарегистрировано [11]. По неопубликованным данным в 2006 г, в Москве наблюдали рост частоты устойчивости к ампициллину до 10.7% в основном за счет продукции бета-лактамаз. В течение 2011–2012 гг. в Санкт-Петер-

бурге выявляли лишь единичные изоляты *H. influenzae*, продуцирующие бета-лактамазы.

Интерпретация результатов оценки чувствительности *H. influenzae* к макролидам является спорным моментом. МПК всех макролидов в отношении этого микроорганизма существенно выше, чем в отношении грамположительных бактерий. Этот факт объясняется наличием у *H. influenzae* конститутивно функционирующей системы активного выведения макролидов [12]. Фармакодинамические расчеты свидетельствуют, что концентрации макролидных антибиотиков, создающиеся в очаге инфекции недостаточны для эрадикации *H. influenzae* [6]. Приведенные факты в достаточной степени подтверждают точку зрения EUCAST о том, что *H. influenzae* следует считать природноустойчивыми к макролидным антибиотикам и обосновывают скептическое отношение к многочисленным публикациям о низкой частоте устойчивости *H. influenzae* к макролидам.

### 2.1.3. *Moraxella catarrhalis*

Микроорганизм относится к относительно редким и мало вирулентным респираторным патогенам и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов. К особенностям *M. catarrhalis* относится наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции бета-лактамаз, разрушающих природные и полусинтетические пенициллины, но чувствительных к действию ингибиторов. В России частота продукции бета-лактамаз колеблется в пределах 90–98% [13]. Частота устойчивости к антибактериальным препаратам других групп (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна.

### 2.1.4. *Streptococcus pyogenes*

*S. pyogenes* (или бета-гемолитический стрептококк группы В) высоко чувствителен ко многим антибактериальным препаратам. При этом устойчивости к бета-лактамам, являющимся средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций, в мире до сих пор не зарегистрировано, несмотря на почти 70-летний период применения пенициллина, что является уникальным фактом среди возбудителей болезней человека.

Определенной проблемой является устойчивость к макролидным антибиотикам, рассматривающимся в качестве средств, альтернативных бета-лактамам. В России частота устойчивости к макролидам колеблется в пределах 5–10%. Подавляющее большинство устойчивых штаммов (до

90%) демонстрируют M фенотип, проявляющийся в устойчивости к 14-ти и 15-членным макролидам, при сохранении чувствительности к 16-членным макролидам и линкозамидам [7].

Как и в других регионах, в России наблюдают высокую частоту устойчивости к тетрациклину, в 2004–2006 гг. этот показатель колебался в пределах 35–50%, что исключает возможность применения всей группы тетрациклинов для лечения стрептококковых инфекций.

В крайне редких случаях для лечения инфекций, вызванных пиогенным стрептококком, могут применяться фторхинолоны. В России, как и в других регионах, выделяют единичные штаммы, устойчивые к офлоксацину, устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину отмечено не было.

## 2.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей (МВП)

Ведущим патогенном внебольничных инфекций МВП считается *Escherichia coli*, на долю которой приходится 70–90% случаев острого цистита и пиелонефрита. Опубликованы результаты наблюдения за распространением резистентности среди возбудителей инфекций МВП в течение 2004–2005 гг. в Москве [14]. Опубликованы также результаты исследований УТАР-I и УТАР-II, проводившихся в четырех городах России [15]. Во всех работах были получены принципиально сходные результаты, но, в то же время, выявлены и некоторые количественные различия.

Частота устойчивости *E. coli* к налидиксовой кислоте варьировала от 8.9% до 22.2%, между ципрофлоксацином и левофлоксацином была отмечена полная перекрестная резистентность, ее частота варьировала от 4.8% до 16%. К ампициллину были устойчивы 33.9–40.6% штаммов, к защищенным пенициллинам – 12.1–25.9%, к цефуроскиму – 0.8–6.8%, устойчивость к цефалоспорином III поколения проявляла 0–3.1% штаммов. К нитрофурантоину устойчивость колебалась от 1.2 до 11.6%. Наибольший уровень устойчивости был отмечен к ко-тримоксазолу: от 19.4% до 31%. Среди более редких грамотрицательных возбудителей инфекций МВП (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., и других) частота устойчивости ко всем антибактериальным препаратам была на 5–7% выше.

Тенденции, выявленные в начале 2000-х годов, полностью подтвердились в ходе многоцентрового исследования «ДАРМИС» [16]. Сохраняется тенденция к росту устойчивости к фторхинолонам и аминопенициллинам.

В отношении ведущего возбудителя внебольничных инфекций МВП – *E. coli* наибольшую активность проявляли фосфомицин, нитрофураны и цефалоспорины III-го поколения (цефиксим, цефтибутен).

### 2.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП)

Среди возбудителей ИППП проблемы формирования и распространения антибиотикорезистентности касаются, в основном *Neisseria gonorrhoeae*. Современный уровень распространения устойчивости среди гонококков в России следует считать близким к критическому. Начиная с 2004 г в стране функционирует эффективная система наблюдения за распространением устойчивости среди этих бактерий, по данным за 2006 г 74.8% штаммов гонококков были устойчивы к пенициллину, 74.5% – к тетрациклинам, 51.5% – к фторхинолонам [17]. На этом фоне колебания в частоте распространения устойчивости между отдельными географическими регионами в 10 – 20% не имеют существенного значения. В ходе наблюдения в последующие годы была выявлена тенденция к росту устойчивости к спектиномицину (до 8.3%) и азитромицину (до 5.2–10.7%) [18].

Крайне неблагоприятной тенденцией следует признать появление изолятов *N. gonorrhoeae* с повышенными значениями МПК цефтриаксона (0.25 мкг/мл). Насколько быстро будет распространяться устойчивость к цефтриаксону, в настоящее время сложно предсказать, однако, если это произойдет, возможности этиотропной терапии гонореи будут крайне ограничены. До настоящего времени отсутствуют данные о распространении среди гонококков устойчивости к цефиксиму. В других географических регионах выделены штаммы с устойчивостью к цефалоспорином III поколения.

### 2.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций

На территории России, как и во всем мире, среди ведущих возбудителей кишечных инфекций – сальмонелл и шигелл наблюдают значительные межвидовые различия в частоте распространения резистентности. Так, если наиболее распространенные *Salmonella enteritidis* сохраняют высокую чувствительность (более 85%) к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения кишечных инфекций (ампициллину, те-

трациклинам, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и цефотаксиму), то для *Salmonella typhimurium* характерна крайне высокая частота устойчивости (более 50%) ко всем перечисленным препаратам. Следует отметить, что эти результаты получены в Центральном, Западном и Северо-Западном регионах России (собственные неопубликованные данные) и экстраполировать их на другие регионы можно лишь с большой осторожностью. Среди большинства сальмонелл (в том числе и среди *S. typhi*) отмечаются признаки снижения чувствительности к фторхинолонам – наиболее эффективным препаратам при лечении кишечных инфекций.

Среди шигелл несколько большая частота устойчивости к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и тетрациклину характерна для *S. flexneri*, в сравнении с *S. zonnei*, но даже среди *S. zonnei* этот показатель для всех перечисленных препаратов превышает 50%. Устойчивость к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения среди шигелл остается редкостью, что позволяет использовать цефалоспорины 3-го поколения, включая такие препараты, как цефиксим, для терапии кишечных инфекций.

К сожалению, в Российской Федерации практически отсутствуют данные о распространении резистентности среди таких важных возбудителей кишечных инфекций, как *Campylobacter* spp.

## Литература

1. CLSI. *Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement*. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2013.
2. Nagamine H: [Streptococcal cytolysins]. *Seikagaku* 1997, 69: 343–348.
3. Савинова Т. А., Сидоренко С. В., Буданов С. В., Грудинина С. А.: Динамика распространения резистентности к бета-лактамам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия* 2010, 55: 12–20.
4. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В., «ПеГАС» Гип: Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010, 12; №4: 329–341.
5. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Иваненко А. М., Пономаренко О. А., Катосова Л. К., Лазарева А. В., Куличенко Т. В., Намазова-Баранова Л. С.: Бактериальная этиология остро среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2013, 5: 5–13.
6. Jacobs MR: How can we predict bacterial eradication? *International journal of infectious diseases IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2003, 7 Suppl 1: S13–20.
7. Сидоренко С. В., Грудинина С. А., Филимонова О. Ю., Столярова Л. Г. С.: Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в

- Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2008, 17: 1–5.
8. Reinert R. R., Filimonova O.Y., Al-Lahham A., Grudinina S. A., Ilina E. N., Weigel L. M., Sidorenko S. V.: Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52: 2260–2262.
  9. Грудина С. А., Сидоренко С. В., Катосова Л. К., Фатова Н. А., Еремина Л. В., Фурлетова Н. М., Ютанова Н. С. : Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2004, Т. 49: С. 25–34.
  10. Савинова Т. А., Ильина Е. Н., Сидоренко С. В.: Перспективы применения антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибиотикорезистентности среди пневмококков. *Антибиотики и химиотерапия* 2011, 56: 3–10.
  11. Филимонова О. Ю., Грудина С. А., Сидоренко С. В.: Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 г. *Антибиотики и химиотерапия* 2004, 49: 14–21.
  12. Tristram S., Jacobs M. R., Appelbaum P. C.: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007, 20: 368–389.
  13. Волков И. К., Катосова Л. К., Щербакова Т. Ш., Клюкина Д. З.: *Moraxella catarrhalis* при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2004, 49: 43–47.
  14. Сидоренко С. В., Иванов Д. В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. 2005; 3–10. *Антибиотики и химиотерапия* 2005, 50: 3–10.
  15. Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Эйдельштейн И. А., Ахметова Л.И., Бабкин П. А., Гузуцидзе Е. Н., Ильина В. Н., Коган М. И., Копылов В. В. et al. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I И УТИАР-II. *Урология* 2004: 13–17.
  16. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В., Эйдельштейн М. В., Шевелев А. Н., Гринев А. В., Перепанова Т. С., Козлов Р. С. «ДАРМИС» Иг: Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2012, 14: 280–302.
  17. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A., Sidorenko S., Pripitnevich T., Vachnina T., Al-Khafaji N., Polevshikova S., Solomka V., Domeika M., Unemo M. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005–2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect* 2008, 84: 285–289.
  18. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A., Sidorenko S., Lesnaya I., Polevshikova S., Solomka V., Bukanov N., Domeika M., Unemo M. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Euro Surveill* 2010, 15.



## **Раздел 3. Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике**

Последнее десятилетие ознаменовалось широким распространением в популяции антибиотикорезистентных штаммов наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего, дыхательных путей (пневмококк) и мочеполовых органов (кишечная палочка, гонококк), что требует, с одной стороны, реализации неотложных мероприятий по сдерживанию распространения резистентности, и с другой стороны, коррекции существующих рекомендаций по лечению этих инфекций в плане выбора антибиотика и его дозирования. Рекомендации по терапии обсуждаются в разделах 6–8 и 9 настоящих Практических рекомендаций.

В связи с наличием указанных проблем актуальным в настоящее время является соблюдение базовых принципов рационального применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике, которые сформулированы в следующих положениях.

### **10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике**

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики)
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии
3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств

6. Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения)
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций
10. Использовать в качестве руководства Практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине

## **Раздел 4. Стратегические вопросы уменьшения использования антимикробных средств в амбулаторной практике**

Установлено, что большая часть назначения антимикробных препаратов приходится на амбулаторную практику. Среди «лидеров» по назначению антибиотиков доминируют респираторные инфекции, которые составляют в среднем 50–70% потребления антибиотиков, острый и рецидивирующий цистит, на которые приходится 10–15 % назначаемых препаратов.

Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике, с которыми встречаются не только терапевты и педиатры, но и отоларингологи, пульмонологи. В подавляющем большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики. На долю острых респираторных инфекций приходится около 75% назначений антибиотиков в медицинской практике [1, 2]. При этом не все острые инфекции дыхательных путей имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций вызывается вирусами, на которые антибиотики не действуют. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований в 20–50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано не оправданным [2–4].

Следует отметить причины избыточного назначения и применения антибиотиков при острых респираторных инфекциях:

- Недостаточное обучение в медицинских ВУЗах вопросам рационального применения антибиотиков и антибиотикорезистентности;
- Недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных инфекций;
- Переоценка эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей, имеющих склонность к спонтанному разрешению;
- Настойчивость пациентов или родителей – более 90% при визите к врачу ожидают назначение антибиотика;
- Недооценка нежелательных лекарственных реакций при применении антибиотиков;
- Роль аптечных работников, способствующих приобретению пациентами антибиотиков;
- Безрецептурный отпуск антимикробных препаратов в аптеке;
- Воздействие рекламы фармацевтических компаний;
- Недостаточное информирование населения об опасностях самолечения антибиотиками и отсутствие вовлечения общества в проблему распространения антибиотикорезистентности.

Переоценка практическими врачами эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей и бронхите объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением врачей, что антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [2, 3, 5].

Степень неадекватности назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или ОРВИ, остром ларингите, трахеите, бронхите, рините, фарингите почти всегда не оправдано, так как в большинстве случаев это – вирусные инфекции. В то же время назначение антибиотиков при остром синусите и тонзиллите в ряде случаев оправдано, однако должно быть серьезно обосновано.

Можно выделить потенциальную пользу и вред назначения системных антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей, характеризующихся высоким уровнем спонтанного выздоровления.

Потенциальная польза	Потенциальный вред
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предотвращение осложнений заболевания</li> <li>• Потенциальная эффективность у ряда пациентов</li> <li>• Более быстрое исчезновение симптомов и сроков выздоровления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергические реакции, в том числе тяжелые и жизнеопасные</li> <li>• Другие нежелательные лекарственные реакции, в том числе иммунобиологические</li> <li>• Дополнительная стоимость лечения</li> <li>• Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий в популяции</li> </ul>

Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей не выявили существенных преимуществ антибиотиков, как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания [2, 6–8]. Доказано, что антибиотики при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей не предотвращают бактериальные осложнения, такие как пневмония или острый средний отит. Некоторые серьезные осложнения острого риносинусита, такие как менингит и абсцесс мозга очень редки, и в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие эффективность антибиотиков в профилактике развития этих осложнений [7, 9].

Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Побочные эффекты на фоне применения антибиотиков наблюдаются нередко, особенно со стороны желудка и кишечника.

Некоторые побочные эффекты относятся к жизнеугрожающим – в частности, удлинение интервала QT, наблюдаемое при применении некоторых макролидов (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) и фторхинолонов (спарфлоксацин, грепафлоксацин) [10]. Так, в большом когортном исследовании выявлено, что на фоне стандартного 5-дневного курса азитромицина риск (Hazard ratio) острой сердечно-сосудистой смерти пациентов увеличивается в 2,88 раза (95% доверительный интервал, 1,79–4,63,  $P < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, не принимавшими антибиотики, и в 2,49 раза (95% доверительный интервал, 1,38–4,50,  $P = 0,002$ ) по сравнению с пациентами, получавшими амоксициллин, что обуславливает около 42 дополнительных случаев внезапной смерти на 1 миллион назначений азитромицина [11].

Аллергические реакции при применении пенициллинов наблюдаются примерно в 5% случаев. Применение фторхинолонов сопровождается отчетливым риском хондро- и артротоксичности, но наиболее опасным является гепатотоксический эффект этих антибиотиков. Описаны случаи тяжелого поражения печени, вплоть до летальных, на фоне trovafloxацина, ципрофлоксацина, моксифлоксацина [12]. Некоторые аллергические реакции наблюдаются редко, но потенциально фатальны – например, синдром Стивенс-Джонсона (Stevens-Johnson) на фоне применения ко-тримоксазола.

В последние годы стала особо актуальной проблема антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, вызванных токсинопродуцирующими штаммами *Clostridium difficile*. Эта суперинфекция характеризуется тяжелым течением и сопровождается высоким риском фатальных осложнений. Данное состояние может возникнуть во время или после лечения практически любым антибактериальным препаратом, но риск существенно выше при применении фторхинолонов и линкозамидов.

Наконец, избыточное применение антибиотиков способствует возникновению резистентных штаммов микроорганизмов, в частности, наиболее значимых респираторных патогенов – *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* [2, 13, 14]. Более подробно нежелательные реакции при применении антибиотиков описаны в разделе 12.

В ряде эпидемиологических исследований показана прямая зависимость между увеличением потребления антибиотиков и ростом в популяции частоты антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и уропатогенной *E. coli* [15–18].

В то же время ограничительная политика использования антибиотиков способствует уменьшению частоты антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов. В Японии в 70–80-х годах наблюдали выраженное снижение частоты резистентных к эритромицину штаммов *S. pyogenes* с 61,8 до 1–3% после сокращения потребления макролидов со 170 до 65–85-т ежегодно [19]. В Финляндии снижение частоты использования макролидов на 50% привело к снижению резистентности *S. pyogenes* к эритромицину в 2 раза [20].

Учитывая вышесказанное, первоочередной задачей для реализации сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение использования антимикробных препаратов в целом и изменение структуры их назначения в частности с приоритетом на назначение антибиотиков, в меньшей степени способствующих селекции резистентных микроорганизмов.

### Меры, направленные на уменьшение использования антимикробных препаратов в амбулаторной практике

1. Проведение образовательных программ для врачей общей практики по диагностике, этиологии и естественному течению инфекционных заболеваний, современным тенденциям распространения антибиотикорезистентности, безопасности антибиотиков и тактике симптоматической и патогенетической терапии респираторных инфекций
2. Рекомендации по исключению назначения антибиотиков при вирусных инфекциях дыхательных путей и отсроченному назначению антибиотиков при легких бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей
3. Рекомендации по ограничению назначения антибиотиков широкого спектра без обоснованных показаний, ограничению длительности терапии и исключению необоснованных комбинаций антимикробных препаратов
4. Использование прогностических шкал, экспресс-тестов и биохимических маркеров бактериальной инфекции
5. Адекватное использование средств симптоматической и патогенетической терапии острых инфекционных заболеваний
6. Информирование пациентов и населения по вопросам этиологии и течения инфекций, проблеме антибиотикорезистентности, опасности самостоятельного и бесконтрольного применения антимикробных препаратов
7. Реальное ограничение безрецептурной продажи антимикробных препаратов в аптеках
8. Информирование населения о пользе вакцинопрофилактики сезонного гриппа и пневмококковых инфекций

### Литература

1. McCaig L. F., Hughes J. M. *Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States.* JAMA 1995; 273: 214–9.
2. Ball P., Baquero F., Cars O., et al. *Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence.* J Antimicrob Chemother 2002; 49 (1): 31–40.
3. Schlemmer B. *Impact of registration procedures on antibiotic polices.* Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7 (Suppl 6): 5–8.
4. Gonzales R., Bartlett J. G., Besser R. E. et al. *Principles of appropriate antibiotic use for treatment*

- of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 479–86.
5. Snow V, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 487–89.
  6. Gonzales R., Steiner J. F., Sande M. A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901–4.
  7. Hickner J. M., Bartlett J. G., Besser R. E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 498–505
  8. Williams J. W., Aguilar C., Makela M. et al. Antibiotic therapy for acute sinusitis: a systematic literature review. In: Douglas R., Bridges-Webb C., eds. *Acute Respiratory Infections Module of the Cochrane Database of Systematic reviews. The cochrane Library. Oxford: Updated Software; 1997.*
  9. Zucher D. R., Balk E., Engels E. et al. Agency for Health Care Policy and Research Publication No.99-E016: Evidence Report/Technology Assessment Number 9. *Diagnos and treatment of acute bacterial rhinosinusitis.* Available at: [www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm).
  10. Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65 (9): 631–40.
  11. Ray W. A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366 (20): 1881–90.
  12. Paterson J. M., Mamdani M. M., Manno M. et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic liver injuri: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184 (14): 1565–70.
  13. Low D. E. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S206–13.
  14. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 5): 19–23.
  15. Kristinsson K. G. et al. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 117–23.
  16. Low D. E. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (S 3): S 206–13.
  17. Guillemot D. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (S 5): 19–23.
  18. Baquero F. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115–20.
  19. Fujita K., Murono K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075–8.
  20. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441–6.

## **Раздел 5. Возможности региональной законодательной и исполнительной власти по рационализации использования антибиотиков в амбулаторной практике и сдерживанию антибиотикорезистентности**

Избыточное применение антибиотиков в амбулаторных условиях является причиной появления и распространения в популяции устойчивых к антибиотикам бактерий. Качество применения антимикробных препаратов (АМП) на амбулаторно-поликлиническом этапе остается неудовлетворительным ввиду недостаточной подготовки врачей в области антимикробной химиотерапии, низкой приверженности врачей к стандартам использования АМП в амбулаторных условиях, чрезмерных требований пациентов к проводимому лечению, а также наличия свободного доступа к АМП и бесконтрольного отпуска АМП в аптеках.

Большинство случаев неадекватного использования АМП в амбулаторной практике связано с назначением их без показаний. На этапе оказания амбулаторной помощи наиболее часто АМП назначаются при ОРВИ как у детей, так и у взрослых. Такие назначения продолжаются с высокой частотой, несмотря на убедительные доказательства отсутствия эффекта АМП как в отношении продолжительности течения ОРВИ и симптоматики, так и в отношении профилактики бактериальных осложнений. Снижение частоты применения АМП на амбулаторно-поликлиническом этапе — важный фактор ограничения роста числа инфекций, вызываемых резистентными возбудителями. Наряду с минимизацией назначения АМП, оптимизация их применения подразумевает минимальную достаточность спектра назначаемого АМП и минимальные затраты на проведение антибиотикотерапии.

Эпидемиологические исследования подтверждают недостаточную эффективность образовательных мероприятий и публикаций в ведущих рецензируемых журналах в части влияния на соблюдение стандартов практическими врачами. Наличие самых современных рекомендаций не гарантирует их адекватного практического использования. Систематические обзоры согласованно свидетельствуют о низком эффекте исключительно образовательных программ. Наиболее оптимальным является сочетание образовательных программ с мерами административного регулирования, подразумевающими разработку и внедрение формулярных списков АМП,



внедрение программ авторизации при их назначении, внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики.

Несмотря на развитую систему внутриведомственной и вневедомственной экспертизы качества медицинской и лекарственной помощи, на настоящий момент в России отсутствует целостная система экспертизы качества применения АМП, затрагивающая все заинтересованные организации: ТФОМС, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, Управления здравоохранения регионального уровня. Ситуация усугубляется недоработками нормативной базы и кадровым дефицитом врачей – клинических фармакологов, без которых невозможно качественное улучшение использования лекарственных средств (ЛС) вообще, и АМП, в частности.

Клиническая фармакология – экономически рентабельная прикладная дисциплина, задачей которой является забота о здоровье больных, основанная на рациональном использовании ЛС. Приказ Минздрава России № 131 о введении в номенклатуру новой должности (врач — клинический фармаколог) вышел в 1997 г. Отмечено, что «...вопросы рационального использования ЛС и обеспечения целесообразности их закупок являются весьма актуальными для практического здравоохранения». В приложениях № 1 и 2 к приказу приведены «Положение о враче-клиническом фармакологе» и «Квалификационная характеристика врача-клинического фармаколога». Определены функциональные обязанности врача-клинического фармаколога, которые заключаются в проведении не только клинической, но и организационной работы (определение лекарственного формуляра, участие в формировании стандартов лечения, регистрация и анализ побочных эффектов фармакотерапии, препятствие полипрагмазии, нерациональному применению лекарств). На врача – клинического фармаколога возлагается анализ информации о терапевтической эффективности и экономической целесообразности фармакотерапии. В настоящее время штатная численность врачей – клинических фармакологов установлена следующим образом: для стационаров – 1 должность на 250 коек, для поликлиник – 1 должность на 500 посещений в смену. Дальнейшее развитие клиническая фармакология получила в связи с выходом приказа МЗ РФ от 22.10.2003 г. № 494 «О совершенствовании деятельности врача – клинического фармаколога», в приложении к которому утверждено «Положение об организации деятельности врача – клинического фармаколога». Этим же приказом утверждено «Положение об организации деятельности лаборатории клинической фармакокинетики и фармакогенетики».

Для оценки значимости службы клинической фармакологии проведены

сравнения рациональности назначений АМП среди ЛПУ. Разница в предпочтениях врачей достоверна при сравнении рациональности назначений среди ЛПУ, где нет службы клинической фармакологии и среди ЛПУ, где клинический фармаколог наделен административными полномочиями. Аналогичные результаты получены при анализе использования АМП при инфекциях дыхательных (ВП, ХОБЛ) и мочевыводящих путей (острый цистит, хронический пиелонефрит). Отмечено, что разница в предпочтениях врачей достоверна при анализе двух групп: группа ЛПУ, где клинического фармаколога нет, и в ЛПУ, где клинический фармаколог обладает административными полномочиями. Таким образом, рентабельность службы клинической фармакологии гарантирована при сочетании консультативной работы с программами авторизации. В случае, если большую часть врачебных назначений в ЛПУ составляют АМП, дополнительно может быть рассмотрена возможность введения ставки антибиотикотерапевта.

Проблему рационального использования АМП невозможно решить в пределах одного ЛПУ, задача должна решаться комплексно на уровне региональных и центральных органов здравоохранения и страховых компаний. На основании эпидемиологических, клинических, организационных аспектов применения АМП может быть предложен алгоритм проведения экспертизы качества применения АМП для принятия административных решений и проведения образовательных программ (схема 1). Данный алгоритм управления качеством основан на профессиональной модели управления с последующим усовершенствованием. Используя целенаправленно выбранные и тематически обобщенные экспертные случаи, можно сочетать как административное воздействие, так и обучающее, осуществляя принцип «обратной связи», что повышает эффективность мероприятия. Административное воздействие осуществляется путем согласования акта экспертной оценки, обучающее – путем разъяснение согласованной позиции руководителю ЛПУ.

Схема 1. Алгоритм выбора ключевых направлений в экспертизе качества медицинской помощи (адекватности назначения АБП) в программе ОНЛС (Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Гельцер Б. И., 2010)



1. Белоусов Ю. Б. *Перспективы для клинического фармаколога // Качественная клиническая практика 2002. № 2. С. 3–5.*
2. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. *Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. // Антибиотики и химиотерапия. 2005. 50. С. 5–6.*
3. Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Гельцер Б. И. *Эффективность службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств. Заместитель главного врача. 2010. №7. С. 70–76.*
4. Елисеева Е. В., Солодовников В. В., Гайнуллина Ю. И., Преображенская О. В. *Значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования финансовых средств по программе дополнительного лекарственного обеспечения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 3. С. 9–12.*
5. Елисеева Е. В., Шмыкова И. И., Седых А. В., Тыртышников А. В., Романченко Е. Ф. *Последипломный этап подготовки врачей на кафедре клинической фармакологии ВГМУ: организационно – методические и клинические аспекты. Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. С. 70–72.*
6. *О совершенствовании стратегии и тактики использования антибиотиков в профилактике внутрибольничных инфекций: Письмо ДЗАПК № 36.1833 от 15.08.2002.*
7. Яковлева Т. В. *О совершенствовании законодательства в сфере обращения лекарственных средств / Т. В. Яковлева // Главврач. 2007. № 6. С. 50–53.*

## **Раздел 6. Тактические вопросы рационального применения антимикробных средств**

### **6.1. Обоснование назначения антибактериальных средств**

Показанием для назначения АМП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наличие отдельных симптомов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ), так как и неспецифических симптомов респираторной инфекции (насморк, заложенность носа, першение в горле, кашель) не всегда является отражением бактериального воспаления (такие же симптомы характерны для вирусных инфекций дыхательных путей) и не во всех случаях требует обязательного неотложного назначения АМП.

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов (пневмококков из мокроты, стафилококков с поверхности миндалин или раны) также не всегда означает наличие инфекционного процесса и требует оценки их клинической значимости. Выделение некоторых ми-

кроорганизмов из определенных локусов позволяет однозначно исключить их этиологическую значимость в развитии инфекции, например, зеленеющих стрептококков, энтерококков или грибов *Candida* из мокроты, стафилококков или зеленеющих стрептококков с поверхности миндалин, коагулазонегативных стафилококков, энтерококков, грибов рода *Candida* с поверхностей язв или пролежней. Выделение микроорганизмов из мочи при однократном исследовании даже в значимом количестве ( $> 10^5$  КОЕ/мл) при отсутствии клинических симптомов заболевания не требует назначения антибактериальных препаратов у всех категорий пациентов, за исключением беременных женщин.

Для решения вопроса о характере системной воспалительной реакции и целесообразности назначения антибиотика в сложных случаях рекомендуют исследовать уровень в крови биохимических маркеров бактериального воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка: первый характеризуется высокой специфичностью, второй – высокой чувствительностью при диагностике бактериальной инфекции.

Знание этиологии респираторных инфекций позволяет в определенных ситуациях исключить необоснованное назначение АМП. Это, прежде всего, относится к заболеваниям с исключительно вирусной этиологией, при которых польза от назначения антибактериальных препаратов сомнительная (табл. 1). При некоторых инфекциях возможны как бактериальная, так и вирусная этиология – назначение антибиотика в этих ситуациях должно быть тщательно обосновано и может быть оправдано при высоком риске осложнений или плохом прогнозе заболевания; в остальных случаях оправдана выжидательная тактика – отсроченное назначение антибиотика через 5–7 дней при сохранении или усугублении симптоматики на фоне адекватной симптоматической и патогенетической терапии (табл. 2).

Таблица 1. Этиология острых инфекций дыхательных путей и тактика врача

Этиология	Преимущественно вирусная	Вирусная или бактериальная
Заболевания	ОРВИ Ринит Ларингит Фарингит Трахеит	Тонзиллит Синусит Бронхит
Тактика врача	Антимикробные препараты (системные или местные) не показаны	Антибиотики показаны пациентам в группе риска; в остальных случаях – симптоматическая и отсроченная антибактериальная терапия (рекомендации NICE – табл. 2)

В 2008 году Английский Национальный Институт Клинического Мастерства (National Institute for Clinical Excellence – NICE) опубликовал рекомендации для врачей общей практики по тактике ведения пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей вирусно-бактериальной этиологии со склонностью к спонтанному разрешению (табл.2), которые могут быть рекомендованы к практическому использованию в амбулаторной практике.

Таблица 2. Рекомендации NICE

1. Неотложное назначение системных антибактериальных препаратов и/или тщательное дополнительное обследование рекомендовано в следующих ситуациях:
  - Тяжелое субъективное состояние пациента или тяжелое течение заболевания, серьезно лимитирующее активность пациента
  - Симптомы и клинические признаки не позволяют исключить серьезную инфекцию нижних дыхательных путей или осложненное течение инфекции (пневмония, мастоидит, перитонзиллярный абсцесс, интраорбитальные осложнения или вовлечение ЦНС)
  - Пациенты, имеющие высокий риск осложненного или прогрессирующего течения инфекции вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний (тяжелая ХОБЛ или бронхиальная астма, муковисцидоз, печеночная или почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, иммуносупрессия вследствие заболевания или медикаментозной терапии, маленькие дети, родившиеся недоношенными)
  - Пациенты старше 65 лет с острым кашлем и двумя из перечисленных критериев или старше 80 лет с одним из перечисленных критериев:
    - Госпитализация в предшествующие 12 месяцев;
    - Сахарный диабет (1й или 2й тип)
    - Застойная сердечная недостаточность
    - Применение глюкокортикоидов
2. Рассмотреть неотложное назначение антибиотиков в следующих клинических ситуациях:
  - Билатеральный острый средний отит у ребенка до 2 лет
  - Острый средний отит у ребенка с отореей
  - Боли в горле или острый тонзиллит при количестве баллов Centor (MacIsaac)  $\geq 3$

3. Для взрослых и детей старше 3 месяцев, не попадающих в категорию 1 или 2, с симптомами простуды, кашля, острого среднего отита, острого тонзиллита, острого риносинусита, острого трахеита или бронхита оправдана тактика неназначения антибиотика или отсроченного назначения антибиотика – через 5–7 дней в случае сохранения или усугубления симптоматики на фоне адекватной симптоматической терапии
4. Необходимо анализировать и критически оценивать ожидание пациента в отношении назначения или неназначения антибиотика
5. Необходимо объяснить пациенту характер естественного течения и продолжительность симптомов инфекционного заболевания
6. Необходимо объяснить пациенту, как купировать и контролировать симптомы болезни (лихорадка, кашель, боли в горле) симптоматическими средствами

## **6.2. Обоснование выбора АМП при внебольничных инфекциях**

С целью повышения адекватности антибактериальной терапии следует разработать рекомендации по эмпирическому и целенаправленному выбору АМП. Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия предполагает эффективное действие в отношении наиболее актуальных возбудителей инфекционного процесса в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В наиболее обобщенной форме выбор эмпирического режима антибактериальной терапии должен быть обоснован с учетом следующих факторов:

- Локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей
- Наличие у пациента факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями

1. В большинстве случаев острых внебольничных инфекций этиология этих заболеваний вполне предсказуема и включает ограниченный перечень потенциальных возбудителей:

- Пневмония – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Реже – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*;
- Обострение ХОБЛ: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*;
- Острый риносинусит: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*;
- Острый тонзиллит: *Streptococcus pyogenes*;
- Острый цистит и пиелонефрит: *Escherichia coli*, реже другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*;
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Согласно основному положению антимикробной терапии, при прочих равных условиях следует выбирать антибактериальный препарат возможно более узкого спектра активности, так как неоправданное применение антибиотиков широкого спектра сопровождается высоким риском селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры (теория сопутствующего ущерба), а также более высоким риском развития других нежелательных реакций.

Поэтому при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска резистентной флоры целесообразно и экономически оправдано назначение антибиотика узкого спектра, способного подавить наиболее актуальных возбудителей заболевания:

- Пневмония: амоксициллин или макролид (комбинация этих антибиотиков на первом этапе лечения не целесообразна);
- Обострение ХОБЛ: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат или цефиксим;
- Острый риносинусит: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат;
- Острый тонзиллит: амоксициллин или феноксиметилпенициллин или макролид;
- Острый цистит: нитрофуран или цефиксим или норфлоксацин;
- Острый пиелонефрит: цефиксим или фторхинолон;
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: амоксициллин/клавуланат или цефалексин или цефуросим аксетил или джозамицин.

2. Внебольничные инфекции характеризуются более узким кругом потенциальных возбудителей, при этом их устойчивость к антибиотикам менее выражена и распространена по сравнению с нозокомиальными инфекциями. В этом случае эффективность антибиотиков более предсказуема.

Наряду с этим, у ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить не-



давний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков. К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относят:

- госпитализацию в течение предшествующих 3 месяцев;
- прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в домах длительного ухода;
- дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- лечение гемодиализом.

С целью преодоления устойчивых штаммов пневмококков рекомендовано у пациентов с факторами риска резистентности увеличить суточную дозу амоксициллина до 3 г (по 1 г каждые 8 часов), амоксициллин/клавулатата до 3–4 г (по амоксициллину); целесообразно не назначать макролидные антибиотики (по крайней мере, 14- и 15-членные); возможно назначение парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефтриаксона в дозе 2 г в сутки. К антибактериальным препаратам, к которым практически не отмечается устойчивости среди респираторных патогенов, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (750–1000 мг/сут), спарфлоксацин (400 мг/сут), в связи с чем данные препараты чаще являются средствами второго выбора. Большая частота необоснованных назначений АМП наблюдается при вирусных инфекциях дыхательных путей.

К противовирусным препаратам для лечения и профилактики гриппа с доказанной противовирусной активностью и клинической эффективностью относятся озельтамивир, занамивир и римантадин (см. раздел 8). Применение других противовирусных препаратов по этим показаниям не рекомендуется и не может считаться рациональным.

Для лечения других респираторных вирусных инфекций эффективная этиотропная терапия не разработана.

### **6.3. Обоснование дозирования антимикробных препаратов**

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В данном документе рекомендованные дозы антибиотика рассчитаны на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к антибиотику микроорганизмов. Со

временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к АМП (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов, однако рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции в инструкции.

При повышении МПК микроорганизмов для поддержания клинического эффекта антибиотика на прежнем уровне необходимо увеличить его концентрацию в крови (для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием) или увеличивать кратность его приема (для антибиотиков с время-зависимым действием). В настоящее время обоснованным является назначение бета-лактамов антибиотиков в увеличенной дозе при риске полирезистентных пневмококков, а также назначение левофлоксацина в суточной дозе 750–1000 мг при лечении пневмококковых инфекций (см. раздел 6.2.).

Ряд допускаемых в инструкции по медицинскому применению дозировок антибиотиков, в настоящее время следует рассматривать как субоптимальные и неадекватные для лечения определенных инфекций (табл. 3).

**Таблица 3. Субтерапевтические и неадекватные дозы антибактериальных препаратов**

Антибиотик	Неадекватные режимы дозирования	Инфекции
Амоксициллин	250 мг с интервалом 8 часов	Респираторные инфекции
Амоксициллин/ клавуланат	250/125 мг с интервалом 8 часов 500/125 мг с интервалом 8 часов	Респираторные и мочевые инфекции Респираторные инфекции при риске резистентных пневмококков
Цефуроксим аксетил	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Азитромицин	250 мг в сутки	Пневмококковые и стрептококковые инфекции
Кларитромицин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Левофлоксацин	250 мг в сутки	Респираторные инфекции и пиелонефрит
Левофлоксацин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции при риске полирезистентных пневмококков

## 6.4. Путь введения антимикробных препаратов

Антибиотики следует применять в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения

(внутриартериальный, эндолимфатический, эндотрахеальный, ингаляционный, топический и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не должны применяться, за исключением случаев, когда это указано в инструкции по медицинскому применению. Также не допустимо внутривещное введение антибактериальных препаратов, предназначенных для системного применения (в синусы, мочевой пузырь и др.), что широко практикуется в настоящее время. В таких способах применения эффект антибиотиков сомнительный, а риск селекции резистентных штаммов микробов существенно возрастает.

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин) и полимиксина (колистин). Однако такой способ введения применим только в условиях стационара для лечения больных муковисцидозом или пациентов, находящихся на ИВЛ и инфицированных полирезистентной грамотрицательной микрофлорой.

Основной способ назначения антибиотиков в амбулаторной практике – пероральный. Современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью (или всасываемостью из ЖКТ). Созданные в последние годы высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб характеризуются высокой биодоступностью (93–95%), а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых, достигаемых при внутривещном введении препарата.

## **6.5. Комбинированное назначение антимикробных препаратов**

Доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией при большинстве острых внебольничных инфекций, не получено (исключение – тяжелая внебольничная пневмония, при которой показано преимущество комбинации антистрептококкового цефалоспорино III поколения с макролидом по сравнению с монотерапией этими антибиотиками). Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии в амбулаторной практике не обосновано.

Комбинированное назначение АМП оправданно в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии, однако такие ситуации в клинической

практике при внебольничных инфекциях возникают редко. Можно привести пример хронического синусита, при котором этиологическое значение, наряду с традиционными аэробами, приобретают анаэробные микроорганизмы. В таких ситуациях, к антибиотикам, не обладающих антианаэробной активностью (цефалоспорины, левофлоксацин, доксициклин) целесообразно добавление метронидазола или клиндамицина.

Распространенная практика комбинированного назначения метронидазола с ингибиторзащищенными бета-лактамами (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) не имеет смысла, так как указанные АМП обладают высокой активностью против анаэробов.

Традиционно комбинированные режимы используются в определенных ситуациях, в большей степени для предотвращения формирования устойчивости возбудителя к антибиотику (туберкулез, эрадикация *H.pylori*).

Целесообразность комбинированного назначения антибактериальных и противогрибковых препаратов обсуждено в разделе 6.6.

## 6.6. Показания для назначения антимикотиков

Риск развития инвазивного микоза на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) отсутствует, поэтому рутинная первичная антимикотическая профилактика не рекомендуется.

Риск развития местного кандидоза (полости рта, мочевых путей, половых органов) при применении антибиотиков не высокий (не превышает 5%), что также объясняет нецелесообразность рутинного назначения противогрибковых препаратов во время или после курса антибактериальной терапии. Кроме того, даже в случае появления у пациента симптомов местного кандидоза при лечении антибиотиками, эта ситуация разрешается после назначения противогрибковых препаратов.

Выделение грибов из нестерильных локусов (мокрота, моча, мазки из зева, половых органов, прямой кишки) при отсутствии клинических симптомов инфекции не является обоснованием для назначения системных антимикотиков.

## 6.7. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в

сроки от 48 до 72 ч после начала антибактериальной терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции и симптомов интоксикации. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует. Исключение составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антибактериальной терапии.

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения.

## **6.8. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии отмены**

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии инфекций и решение об ее достаточности выносят на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей.

В качестве обоснования прекращения антибактериальной терапии могут быть использованы следующие критерии ее достаточности:

- Нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C);
- Регресс основных симптомов инфекции;
- Положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилеза, уменьшение сдвига влево);
- Эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (мокрота, материал из раны, моча).

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифичности). Нормализация уровня этих показателей (СРБ < 24 мг/л, прокальцитонин < 0,5 нг/мл) или снижение более 90% от исходной величины являются веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, сухой кашель, сухие хрипы в легких, экспекторирование небольшого количества слизисто-гноющей мокроты), изменение лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), а также остаточная инфильтрация на рентгено-

грамме при пневмонии не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее замены. Также не является обоснованием продолжения или смены антибактериальной терапии персистенция первоначального возбудителя в малом количестве ( $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл) в нестерильном локусе или появление из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.

В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 5–7 суток.

При некоторых инфекциях обоснованы более короткие курсы антибактериальной терапии. Например, при остром неосложненном цистите эффективность фторхинолонов и ко-тримоксазола документирована при 3-дневном курсе, эффективность нитрофуранов – при 5-дневном курсе. Однако попытки экстраполировать данные рекомендации на осложненные или хронические мочевые инфекции обычно сопровождаются повышением риска неэффективности терапии или рецидивов инфекции.

Более детально вопросы продолжительности антибактериальной терапии различных внебольничных инфекций у взрослых и детей представлены в разделах 7 и 10.

## **6.9. Оригинальные и генерические антимикробные препараты**

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии внебольничных инфекций были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических антибиотиков, ограничено. Более того, в последние годы в научной медицинской литературе стали появляться результаты исследований, показывающие различия в микробиологической активности и терапевтической эффективности оригинальных и генерических антимикробных препаратов при их сопоставимых фармацевтических характеристиках.

В связи с этим при выборе бета-лактамов, фторхинолонов или макролидов у пациентов с тяжелыми инфекциями или проблемных пациентов (ко-морбидность, обострение хронических инфекций), а также при риске антибиотикорезистентных возбудителей предпочтительно применять

оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических антибиотиков с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

## **6.10. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике**

Обоснованием включения антибактериального препарата в Формуляры и рекомендации по лечению является документированная антимикробная активность против наиболее актуальных возбудителей с учетом современного состояния антибиотикорезистентности, а также документированная клиническая эффективность в контролируемых рандомизированных исследованиях.

В этой связи имеются обоснованные возражения против широко практикуемого назначения ко-тримоксазола при внебольничных респираторных и мочевых инфекциях или применения нефторированных хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота) при мочевых инфекциях, так как к этим антибиотикам в России в настоящее время наблюдается высокий уровень устойчивости возбудителей этих инфекций.

Однозначно недопустимо назначение гентамицина для лечения респираторных инфекций, так как к данному антибиотику природно устойчивы пневмококки – основные возбудители этих инфекций.

Ампициллин для перорального применения характеризуется очень низкой биодоступностью, поэтому не должен использоваться для лечения респираторных инфекций; из аминопенициллинов высокой биодоступностью при приеме внутрь характеризуется амоксициллин, особенно в лекарственной форме диспергируемых таблеток Солютаб.

Комбинированный антибактериальный препарат, имеющий в составе ампициллин и оксациллин, не должен применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков, к тому же в субтерапевтических дозах. Антибиотик для ингаляционного применения фузафунгин позиционируется для лечения различных респираторных инфекций, однако фармакодинамика этого препарата не изучена, и современные данные по чувствительности *S. pneumoniae* отсутствуют. Один из наи-

более актуальных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей – *H. influenzae* – характеризуется природной устойчивостью к фузафунгину. Кроме того, топическое применение антибиотиков при респираторных инфекциях вызывает обоснованные опасения в плане селекции резистентных микроорганизмов. Таким образом, в настоящее время фузафунгин не может рассматриваться как адекватный и рациональный антибиотик и не может быть рекомендован для широкого применения..

Применение препарата нитроксолин для лечения мочевых инфекций следует признать необоснованным, так как отсутствуют клинические доказательства его эффективности и антимикробной активности.

Применение норфлоксацина при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит) не оптимально, но допустимо, однако назначение этого препарата при пиелонефрите нецелесообразно, так как в ткани почек не создаются терапевтические концентрации. Это утверждение также применимо к фосфомицину и нитрофуранам.

В настоящее время нецелесообразно включение в формуляры и рекомендации по терапии хлорамфеникола, так как при отсутствии каких-либо преимуществ в антимикробной активности по сравнению с другими антибиотиками, препарат характеризуется высокой токсичностью, и возможно развитие при его применении потенциально жизнеугрожающих побочных реакций.

## **6.11. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии**

К средствам, не обладающим антимикробными свойствами, но обычно рекомендуемым к применению вместе с антибактериальными препаратами или после курса антибиотикотерапии, относятся пробиотики. Доказательная база эффективности этих лекарственных препаратов по профилактике антибиотикоассоциированной диареи или колита либо отсутствует, либо противоречива (по крайней мере, у взрослых пациентов).

Следует отметить, что снижение риска антибиотикоассоциированной диареи документирована только для препаратов-пробиотиков, в состав которых входят сахаромикеты (*Saccharomyces boulardii*). Большинство зарегистрированных в РФ пробиотиков имеют в составе другие микроорганизмы, эффективность которых не доказана. Более того, у некоторых категорий пациентов (с нейтропенией или другими формами иммунодефицита, пациенты после лапаротомии, беременные женщины) эти лекарственные средства



могут представлять определенную опасность из-за возможного риска развития тяжелых суперинфекций, вызванных маловирулентными микроорганизмами (бифидо- и лактобактерии), входящими в состав этих препаратов.

Некоторые лекарственные средства, не обладающие антимикробной активностью и не относящиеся к пробиотикам, настойчиво позиционируются как препараты, помогающие антибиотикам реализовать их антимикробное действие и улучшающие доставку антибиотика к очагу инфекции. Отношение экспертов к этим препаратам однозначное и категоричное: нет никакой доказательной базы для такого рода утверждений, безопасность этих препаратов не исследована, применение таких лекарственных средств с указанной целью не рекомендуется.

## **Раздел 7. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)**

Основной целью настоящих практических рекомендаций является сдерживание антибиотикорезистентности, прежде всего путем оптимизации применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике. При создании рекомендаций по антибактериальной терапии инфекций не ставилась задача предложить альтернативу рекомендациям, разработанным российскими или зарубежными профессиональными обществами. Основным принципом, которого придерживались участники проекта – учет мнения экспертов различных специальностей. Подобный мультидисциплинарный подход позволил сформировать консолидированное мнение различных специалистов. При составлении рекомендаций, по отдельным позициям эксперты не смогли прийти к единому мнению относительно возможности выделения препаратов выбора или альтернативных препаратов. Однако, такой подход не противоречит как основной цели созданий

рекомендаций (сдерживание антибиотикорезистентности), так и существующим в РФ рекомендациям профессиональных сообществ.

С точки зрения концепции параллельного ущерба оправдано ограничение использования макролидов с длительным периодом полувыведения (азитромицин), а также фторхинолонов в связи с их способностью формировать устойчивость среди ряда внебольничных возбудителей (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*).

## 7.1. Инфекции верхних дыхательных путей

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , вирусы, реже – <i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 5 дн., для азитромицина – 3 дн.
Острый риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 5–7 дн.
Обострение хронического синусита	Полимикробная: <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> + Анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с + клиндамицин вн. 0,3 г 4 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 10–14 дн.
Острый тонзиллит	Вирусы, <i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Феноксиметил- пенициллин вн. 0,25 г 4 р/с	Цефалексин вн. 0,5 г 4 р/с Бензатин пенициллин в/м 1,2 млн. ЕД однократно	Длительность терапии 10 дн., для азитромицина – 5 дн.

Джозамицин вн.  
1,0 г 2 р/с  
Азитромицин вн.  
0,5 г 1 р/с  
Кларитромицин  
вн. 0,25 г 2 р/с  
Клиндамицин вн.  
0,3 г 3 р/с  
Цефиксим вн.  
0,4 г 1 р/с

## 7.2. Инфекции нижних дыхательных путей

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Острый бронхит	Вирусы, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i>	Антибиотики не показаны. При присоединении бактериальной инфекции: Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с		
Обострение ХОБЛ У пациентов <65 лет без сопутствующих заболеваний, менее 4-х обострений в течение года	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефуроским аксетил вн. 0,5 г 2 р/с Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с 3 дн. Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с	Длительность терапии 7–10 дн.
Обострение ХОБЛ У пациентов >65 лет или с сопутствующими заболеваниями, более 4-х обострений в течение года	Те же + <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/с	Длительность терапии 10–14 дн.

Обострение ХОБЛ с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Те же + <i>P. aeruginosa</i>	Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,75 г 2 р/с	Парентеральные антимикробные препараты с высокой активностью (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим, пиперациллин/тазобактам, меропенем, дорипенем)	Длительность терапии 10–14 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально
Нетяжелая внебольничная пневмония у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥2 дней	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с Гемифлоксацин вн. 0,32 г 1 р/с	Длительность терапии 7 дн., азитромицин – 3 дн.
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥2 дней	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с ± макролид*	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с Цефуроксим аксетил вн. 0,5 г 2 р/с	Длительность терапии 7 дн., азитромицин – 3 дн.

\* Добавить макролид (при неэффективности стартовой терапии препаратами первой линии): Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с, Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с, Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с

### 7.3. Инфекции мочевыводящих путей

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Бессимптомная бактериурия у беременных	<i>E. coli</i> (80%), <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 p/c Фосфомицин вн. 3 г	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 p/c	Длительность терапии 7 дней, фосфомицин – однократно
Острый неосложненный цистит	<i>E. coli</i> (80%), <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. saprophyticus</i>	Цефиксим* вн. 0,4 г 1 p/c Цефтибутен вн. 0,4 г 1 p/c Фосфомицин вн. 3 г однократно Фуразидин калий вн.** 0,05-0,1 г 3 p/c Нитрофурантоин вн. 0,05-0,1 г 4 p/c		Длительность терапии 5–7 дней
Осложненный цистит (цистит в сочетании с аномалиями МВП, обструкцией, мочекаменной болезнью, диабетом)	<i>E. coli</i> (40–50%), <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , Энтерококки	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 p/c Нитрофурантоин вн. 0,1 г 4 p/c Фуразидин калий вн.** 0,05-0,1 г 3 p/сут	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 2 p/c Цефиксим вн. 0,4 г 1 p/c	Длительность терапии не менее 7 дней
Цистит у беременных	<i>E. coli</i> (80%), <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 p/c Фосфомицин вн. 3 г	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 p/c	Длительность терапии 7 дней, фосфомицин – однократно***
Профилактика рецидивов цистита	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Иммуноактивная профилактика (Уро-Ваксом вн. 1 капс. 1 p/c) в течение 3 мес Альтернатива: Нитрофурантоин вн. 0,1 г 1 p/c Фуразидин калия вн.** 0,05 г 1 p/c		Принимается 1 p/c на ночь в те- чение 3–6 месяцев При выраженной связи рецидивов цистита с поло- вым актом – при- ем антибиотика за 0,5–1 час до или после полового акта
Неосложненный пиелонефрит (не требующий госпитализации)	<i>E. coli</i> (85%), <i>K. pneumoniae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 p/c Левифлоксацин вн. 0,5–0,75 г 1 p/c	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 p/c или 1,0 г 2 p/c	Длительность терапии 10–14 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально

Осложненный пиелонефрит (в сочетании с аномалиями МВП, обструкцией, мочекаменной болезнью, диабетом, не требующий госпитализации)	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Левифлоксацин вн. 0,5–0,75 г 1 р/с	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии не менее 14 дней. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально.
Обострение хронического простатита	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с		Длительность терапии 2–6 недель

\* исходя из анализа существующих публикаций, невозможно выделить наиболее оптимальный препарат для терапии неосложненного цистита. По мнению экспертов, перечисленные в препараты имеют сопоставимую клиническую эффективность.

\*\* фуразидин не входит в международные и национальные рекомендации других стран, зарегистрирован на территории России и стран СНГ. Данные по сравнительно клинической эффективности носят ограниченный характер. С позиции фармакокинетики оптимально использовать лекарственную форму фуразидина калия с гидрокарбонатом магния.

\*\*\* доказательные данные у беременных ограничены; вызывает опасение, что однократная доза, достаточная при остром неосложненном цистите, может быть недостаточна при лечении цистита у беременных.

## 7.4. Инфекции кожи и мягких тканей

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Угревая сыпь: Легкие и ср.-тяж. акне (папуло-пустулезные)	<i>P. acnes</i>	Эритромицин-цинковый комплекс (Зинерит)	Гель клиндамицина	Длительность терапии не более 12 недель; желательна комбинированная терапия с топическими ретиноидами и/или бензоилпероксидом
Угревая сыпь: Ср.-тяж. и тяжелые акне (в частности, узловатокистозные)	<i>P. acnes</i>	Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с Далее возможна поддерживающая терапия 0,05 г 1 р/с	Эритромицин 0,25–0,5 г 2 р/с Джозамицин 0,5 г 2 р/с 2–4 недели, затем по 0,5 г 1 р/с до 8 недель	Длительность терапии до 4 недель, желательно сочетание с наружным применением бензоилпероксида
Поверхностные пиодермии	Стафилококки, стрептококки	Местно 2–3 р/с 7–14 дн.: Неомицина сульфат (5000 ме/5 мг) + бацитрацин цинк (250 ме) Гентамицина сульфат 0,1% мазь или крем Фузидовая кислота 2% крем Мупирицин 2% мазь Эритромицин мазь (10 тыс. ед/г) Линкомицина гидрохлорид мазь	Амоксициллин 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Клиндамицин вн. 0,15–0,3 г 4 р/с Линкомицин вн. 0,5 г 3 р/с Джозамицин вн. 1 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с Кларитромицин вн. 0,25 г 2 р/с	Системная терапия назначается при распространенных или рецидивирующих формах, отсутствии эффекта от местной терапии, наличие «общих» симптомов (лихорадка, интоксикация) и при наличии регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит) Длительность терапии 5–7 дн., азитромицин – 3 дн.

Глубокие пиодермии	Стафилококки, стрептококки	Цефалексин вн. 0,5 г 4 р/с Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Клиндамицин вн. 0,15–0,3 г 4 р/с Линкомицин вн. 0,5 г 3 р/с Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с 3 дн. Кларитромицин вн. 0,25 г 2 р/с	Длительность терапии 5–7 дн., азитромицин – 3 дн. Инфекция связана с сально-волосяными фолликулами и потовыми железами, имеет гнойный или гнойно-некротический характер В рекомендациях указаны препараты, наиболее активные в отношении основных возбудителей инфекции
Рожа	<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Феноксиметилпенициллин вн. 0,25–0,5 г 4 р/с	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с (в случае полимикробной этиологии) Клиндамицин вн. 0,15–0,3 г 4 р/с Линкомицин вн. 0,5 г 3 р/с Джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с Кларитромицин вн. 0,25 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 10–14 дн., азитромицин – 3 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально



Инфицированная диабетическая стопа	Аэробные грам(+) кокки (стрептококки, стафилококки, энтерококки), анаэробы	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 3 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с В условиях стационара (ЦС III, карбапенемы, тигециклин, линезолид)	Длительность терапии 10-14 дн. Коррекция терапии после бактериологического исследования. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально
------------------------------------	--	---	--	--

## 7.5. Инфекции, передаваемые половым путем

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Инфекция нижних отделов мочеполового тракта (уретрит, цервицит), фарингит, проктит, вызванные гонококками	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон в/м 0,25 г однократно Цефиксим вн. 0,4 г однократно	Спектиномицин в/м 2 г однократно	Назначение спектиномицина возможно только в Уральском ФО (в других ФО отмечается высокий уровень резистентности гонококков к спектиномицину)
Гонококковое поражение глаз у взрослых (конъюнктивит)		Цефтриаксон в/м 1 г однократно		
Беременные		Цефтриаксон в/м 0,25 г однократно Цефиксим вн. 0,4 г однократно	Спектиномицин в/м 2 г однократно	Лечение беременных, больных гонококковой инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности. Назначение спектиномицина возможно только в Уральском ФО (в других ФО)

				отмечается высокий уровень резистентности гонококков к спектиномицину)
Урогенитальный трихомоноз (уретрит, вагинит, цервицит, эпидидимит, простатит)	<i>T. vaginalis</i>	Метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с 7 дн. Орнидазол вн. 0,5 г 2 р/с 5 дн. Тинидазол вн. 0,5 г 2р/с 5 дн.	Метронидазол вн. 2,0 г однократно Орнидазол вн. 1,5 г однократно Тинидазол вн. 2,0 г однократно	
Беременные		Метронидазол вн. 2,0 г однократно		Лечение беременных, больных трихомонадной инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности для предотвращения преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов и низкой массы плода
Хламидийный уретрит, цервицит	<i>C. trachomatis</i>	Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с 7 дн. Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 7 дн. Азитромицин вн. 1,0 г однократно	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с 7 дн. Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с 7 дн.	Высокий риск ко-инфекции гонококками и другими возбудителями ИППП
Хламидийный цервицит, уретрит у беременных		Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 7 дн.		
Уретрит, цервицит, вагинит, вызванный <i>M. genitalium</i>	<i>M. genitalium</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн. Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с 10 дн.	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с 10 дн. Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с 10 дн.	Лечение беременных с заболеваниями, вызванными <i>M. genitalium</i> , осуществляется на любом сроке беременности
Беременные		Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн.		

Уретрит, вагинит, цервицит, вызванный <i>U. urealyticum</i> и <i>M. hominis</i>	<i>M. hominis</i> <i>U. urealyticum</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн. Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с 10 дн	Мидекамецин вн. 0,4 г 3р/с 10 дн.	Лечение показано при наличии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса, бесплодии, невынашивании беременности и перинатальных потерях в анамнезе, также терапии подлежат доноры спермы
Уретрит, вагинит, цервицит, вызванный <i>U. urealyticum</i> и <i>M. hominis</i> у беременных		Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн.		

## 7.6. Инфекции пищеварительного тракта

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
«Водянистая диарея»	<i>V. cholerae</i> , энтеротоксигенные и энтеропатогенные <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>S. aureus</i> , вирусы, простейшие	Антибактериальная терапия не показана. Поддержание водно-электролитного баланса (пероральная или парентеральная регидратация).	Антибиотики показаны при холере с целью сокращения периода бактериовыделения и предотвращения распространения возбудителя в окружающей среде.	Обильный жидкий стул умеренной частоты. Признаки воспаления в фекалиях (лейкоциты) отсутствуют.
«Кровянистая» диарея (дизентериеподобный синдром)	<i>Shigella</i> spp., энтероинвазивные, энтерогеморрагические <i>E. coli</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>Aeromonas</i> spp., <i>Plesiomonas</i> spp., <i>Y. enterocolitica</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>E. histolytica</i>	Норфлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с Офлоксацин вн. 0,2 г 2 р/с Рифаксимин вн. 0,2–0,4 г 2–3 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Частый скудный стул, болезненная дефекация, тенезмы. В фекалиях примеси крови, слизи, лейкоциты

Диарея путешественников	<i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>C. jejuni</i> , <i>Aeromonas</i> spp., <i>Plesiomonas</i> spp., <i>V. cholera</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp.	Норфлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с Офлоксацин вн. 0,2 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Рифаксимин вн. 0,2–0,4 г 2–3 р/с	Ко-тримоксазол вн. 0,96 г 2 р/с Нифуроксазид вн. 0,2 г 4 р/с	Длительность терапии 5 дн.
Антибиотик-ассоциированная диарея	<i>Clostridium difficile</i>	Метронидазол вн. 0,25 г 4 р/с 10–14 дн. Фидаксомицин <sup>¥</sup> вн. 0,2 г 2 р/с 10 дн.	Ванкомицин вн. 0,125–0,5 г 4 р/с 10–14 дн.	
Периодонтит	Анаэробы ( <i>Porphyromonas</i> spp., <i>A. actinomycetemcomitans</i> )	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Доксициклин вн. 0,1–0,2 г 2 р/с	Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 5–7 дн.
Эрадикация <i>H. pylori</i>	<i>H. pylori</i>	ИПП* в двойной дозе 2 р/с + Vi* 0,12 г 4 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 3 р/с + тетрациклин вн. 0,5 г 4 р/с ИПП в двойной дозе 2 р/с + клари- тромицин вн. 0,5 г 2 р/с или джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с + амок- сициллин вн. 1,0 г 2 р/с + Vi* 0,12 г 4 р/с	ИПП* в двойной дозе 2 р/с + амоксициллин вн. 1,0 г 2 р/с + левофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с ИПП в двой- ной дозе 2 р/с + klarитромицин вн. 0,5 г 2 р/с или джозамицин вн. 1,0 г 2 р/с + амок- сициллин вн. 1,0 г 2 р/с <sup>‡</sup>	Длительность те- рапии 7–14 дней При неэффектив- ности терапии 1 и 2 линии лечение должно проводиться с учетом профи- ля чувстви- тельности <i>H. pylori</i> к антимикробным препаратам

\* ИПП – ингибитор протонной помпы (омепразол, пантопразол и др.), Vi – висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), ¥ – в России не зарегистрирован, ‡ – данная схема может использоваться в условиях низкого уровня популяционной устойчивости *H. pylori* к макролидам (≤ 15–20%).

## 7.7. Инфекции в акушерстве и гинекологии

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Бактериальный вагиноз	<i>G. vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.	Местно: клиндамицин крем 2% – 5 г (разовая доза) 7 дн. метронидазол гель 0,75% – 5 г (разовая доза) 5 дн. или Метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с 7 дн. Орнидазол вн. 0,5 г 2 р/с 5 дн.	Клиндамицин овули 0,1 г интравагинально 3 дн. Клиндамицин вн. 0,3 г 2 р/с 7 дн. Метронидазол вн. 2,0 г однократно	
Беременные		Метронидазол вн. 2,0 г однократно	Клиндамицин вн. 0,3 г 2 р/с 7 дн. (со 2-го триместра беременности)	
Вульвовагинальный кандидоз	<i>C. albicans</i> (90–95%), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> (до 5%)	Натамицин ваг. суп. 0,1 г 1 р/с Клотримазол ваг. таб. 0,2 г 1 р/с 3 дн. или 0,1 г 1 р/с 7 дн. или 1% крем интравагинально 5 г 1 р/с 7–14 дн. Миконазол ваг. суп. 0,1 г 1 р/с 7 дн.	Флуконазол вн. 0,15 г однократно Итраконазол вн. 0,2 г 1 р/с 3 дн. Итраконазол ваг. таб. 0,2 г 1 р/с 10 дн. Кетоконазол вн. 0,2 г 1 р/с	Длительность терапии 3–7 дн., флуконазол – однократно
Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз	Возбудители те же	Натамицин ваг. суп. 0,1 г 1 р/нед+ натамицин таб. 100 мг 4 р /день – 10 дней Флуконазол вн. 0,15 г 1 р/нед Клотримазол ваг. таб. 0,5 г 1 р/нед	Кетоназол ваг. суп. 0,4 г 1р/нед	Терапия проводится в течение 6 месяцев

Воспалительные заболевания органов малого таза (нетяжелые, допускающие терапию в амбулаторных условиях)	Полимикробная: <i>N. gonorrhoeae</i> (5–50%), <i>C. trachomatis</i> (25–30%) Ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов (25–60%) – <i>Bacteroides</i> spp., <i>G. vaginalis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> и т. д.	Амоксициллин/клавуланат вн. 1,0 г 2 р/с + доксицилина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с* <sup>2,3</sup>	Амоксициллин/клавуланат вн. 1,0 г 2 р/с + джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с, 1,0 г 2 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с + доксицилина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с Левофлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 14 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально При подозрении на гонококковую этиологию ВЗОМТ требуется назначение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим) или спектиномицина
Неспецифический вагинит (цервицит)	<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>Mobilungus mulieris</i> и т. д. <i>Mycoplasma</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат вн. 1,0 г 2 р/с 7 дней <sup>4</sup> Джозамицин 0,5 г 3 р/сут 7–10 дней <sup>5</sup>		

\* совместное применение антибиотиков с бактерицидным и бактериостатическим действием применяется в целях расширения спектра действия и не приводит к взаимному ослаблению эффекта, так как имеет различные мишени воздействия<sup>1</sup>

## Литература

1. Heizmann P, Lode H, Heizmann WR. Is monotherapy with  $\beta$ -lactam antibiotics still up to date? New aspects for treatment of severe infections. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012 Feb;137(6):267-70. doi: 10.1055/s-0031-1298878 Epub 2012 Jan 31.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии/ под ред. О.В.Макарова, В.А.Алешикина, Т.Н. Савченко/ - М.: «Медпресс-информ», 2007 – 420 с.
3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. *Методические рекомендации.* М., 2005.

4. Шаталова А.Ю. Вульвовагиниты, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, у пациенток репродуктивного возраста: этиология, клиника, диагностика и терапия / Автореферат на соискание степени кандидата медицинских наук – М, 2011
5. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Возможности терапии урогенитальной микоплазменной инфекции при беременности / Трудный пациент - № 12 – том №7 – 2009, с. 17-23

## **Раздел 8. Рекомендации по этиотропной терапии гриппа и других вирусных инфекций**

Вирусные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями, встречающимися у человека и наиболее частыми инфекционными заболеваниями. Подавляющее большинство случаев вирусных заболеваний проявляется в виде острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) которые вызывают до 500 млн случаев заболевания в течение года в США. ОРВИ – это группа острых вирусных инфекционных поражений органов дыхания, различающихся по этиологии, но имеющих сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. Для большинства ОРВИ характерно нетяжелое течение инфекции, приводящее к самоизлечению даже при отсутствии терапии. Отдельные варианты ОРВИ, которые протекают более тяжело и представляют потенциальную угрозу для жизни и здоровья (грипп, бронхолит, вирусная пневмония) принято рассматривать отдельно. Основными этиологическими агентами ОРВИ являются риновирусы, вирусы респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа и парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, а также вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В).

В настоящее время не разработано эффективной этиотропной терапии ОРВИ, применение антимикробных препаратов при данных инфекциях не оправдано. В то же время, наиболее распространенной ошибкой, связанной с назначением антибиотиков в амбулаторной практике, является назначение антибактериальных препаратов при ОРВИ, что имеет место как в терапевтической, так и в педиатрической практике. При этом ошибки могут быть обусловлены как неправильной трактовкой имеющейся симптоматики (врач принимает ОРВИ за бактериальную бронхолегочную инфекцию в виде пневмонии или бронхита), так и стремлением предотвратить бактериальные осложнения ОРВИ.

Таблица. Рекомендации по этиотропной терапии вирусных инфекций

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Острый бронхит	Аденовирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, метапневмовирусы, вирус парагриппа	Эффективной этиотропной терапии нет. Антибактериальная терапия не показана		
Вирусный гепатит А	Вирус гепатита человека А – НАV		В первые 2 нед. после заражения возможна профилактика: нормальный человеческий иммуноглобулин в/м: взрослым и детям > 10 лет – 3,0 мл., детям 7–10 лет – 1,5 мл; детям 1–6 лет – 0,75 мл.	
Острый гепатит В	Вирус гепатита человека В – HBV	Эффективной этиотропной терапии нет	Экстренная профилактика заражения: иммуноглобулин против гепатита В человека 6–12 МЕ/кг в/в	
Хронический гепатит В		Пег-ИФН альфа-2а, 180 мкг п/к 1 р/нед, 48 нед. Энтекавир вн. 0,5–1,0 мг 1 р/с Тенофовир вн. 0,3 г 1 р/с	Ламивудин вн. 0,1 г 1 р/с Телбивудин вн. 0,6 г 1 р/с Альфа-ИФН п/к 10 МЕД 3 р/нед/ или 5 МЕД 1 раз в сутки – 16–48 нед.	Энтекавир в дозе 1,0 мг 1 р/с применяется у пациентов с ХГВ, вызванными ламивудин-резистентными штаммами
Острый вирусный гепатит С	Вирус гепатита человека С (HCV)	Пег-ИФН альфа-2b, 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в нед., 48 нед.	Альфа-ИФН 5 МЕД 1 р/с 4 нед., затем 5 МЕД 3 р/нед. 20 нед.	



Хронический вирусный гепатит С		Боцепривир вн. 0,8 г 3 р/с, или телапревир вн. 0,75 г 3 р/с – 24–44 нед. + Пег-ИФН альфа + рибавирин	Пег-ИФН альфа + рибавирин Монотерапия пег-ИФН альфа Альфа-ИФН + рибавирин Монотерапия альфа-ИФН	Пег-ИФН альфа - пег-ИФН альфа-2а 180 мкг п/к 1 р/нед. или пег-ИФН альфа-2b 1,5 мкг/кг п/к 1 р/нед., 24–48 нед. Рибавирин: вн. 1,0–1,2 г 1 р/с, 24–48 нед. Альфа-ИФН: 3 МЕД п/к 3 р/нед., 24–48 нед. Длительность терапии интерферонами и рибавирином у пациентов с 1, 4, 5, нетипируемым генотипом HCV – составляет 48 недель, генотипом 2, 3–24 недели
Острый гепатит D	Вирус гепатита человека D – HDV	Эффективной этиотропной терапии нет	Эффективной этиотропной терапии нет	
Хронический гепатит D		Противовирусная терапия не показана	Альфа-ИФН 9 МЕД 3 р/нед. 12 месяцев	Эффективность альфа-ИФН <10%
Первичный эпизод или рецидив простого герпеса ( <i>herpes labialis</i> )	ВПГ-1	Ацикловир вн. 0,2 г 5 р/с, 5 дн.	Валацикловир вн. 1 г 2 р/с, 5 дн. (по рекомендациям ВОЗ 2003 г. и CDC 2010 г.) Фамцикловир вн. при первом эпизоде – 0,25 г 3 р/с 7 дн.; при лечении рецидива – 0,125 г 2 р/с Ацикловир 5% крем или пенцикловир 2% крем местно	Лечение первичного эпизода длится 5–10 дн., рецидива – 5 дн. Терапию следует начинать при появлении первых признаков рецидива
Профилактика рецидивов простого герпеса ( <i>herpes labialis</i> ) (супрессивная терапия)		Ацикловир вн. 0,4 г 2 р/с Валацикловир вн. 0,5 г 1 р/с Фамцикловир вн. 0,25 г 2 р/с		Проводится длительное время

Опоясывающий лишай	Вирус varicella- zoster	Ацикловир вн. 0,8 г 5 р/с, 7 дн.	Валацикловир вн. 1,0 г 2 р/с, 7 дн. Фамцикловир вн. 0,25–0,5 г 3 р/с, 7 дн.	У пациентов с иммунодефицитом ацикловир вводят в/в
Грипп, терапия	Вирус гриппа А и В	Озелтамивир вн. 0,075 г 2 р/с, 5 дн. Занамивир 0,01 г (2 ингаляции) 2 р/с, 5 дн.	Римантадин вн. 0,1 г 3 р/с (1-й день), 2 р/с (2–3-й день), 1 р/с (4–5-й день)	Римантадин и амантадин эффективны только против вируса гриппа А.
Грипп, химио- профилактика		Озелтамивир внутри 0,075 г 1 р/с, не менее 7 дней Занамивир 10 мг (2 ингаляции) 1 р/с, 10 дней	Римантадин вн. 0,05 г 1 р/с, 10–15 дн.	Лечение должно начинаться в течение 2 суток от момента появления первых симптомов
Острые ре- спираторные вирусные ин- фекции (ОРВИ, ОРЗ, простуда)	Аденовирус, риновирус, вирус парагриппа	Этиотропной терапии нет	Симптоматическая терапия	

## Литература

1. *Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. NICE Clinical Guidelines, No. 69. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Jul.*
2. Ross H. A. *Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis. Am Fam Physician. 2010; 82 (11): 1345–1350.*
3. *Common cold. UpToDate® www.uptodate.com*
4. Ghany M. G., Nelson D. R., Strader D. B. et al. *American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011; 54 (4): 1433–44.*

## Раздел 9. Профилактика инфекций в амбулаторной практике

### 9.1. Антимикробная профилактика

Антимикробную профилактику в амбулаторной практике, в основном, назначают для предупреждения следующих заболеваний:

- рецидивов А-стрептококковой инфекции и ее осложнений;
- инфекционного эндокардита (ИЭ);
- инфицирования суставных протезов;
- инфекций по эпидемиологическим показаниям.

#### Вторичная профилактика рецидивов А-стрептококковой инфекции и ее осложнений

При *рецидивирующей роже* назначают

Бензатин-пенициллин в/м по 2,4 млн. ЕД 1 раз в 3—4 нед 2 года.

Больным, перенесшим острую ревматическую лихорадку (ОРЛ) в целях профилактики повторных атак болезни назначают

Бензатин-пенициллин в/м по 2,4 млн. ЕД 1 раз в 3 нед. круглогодично.

*Длительность вторичной профилактики ОРЛ* устанавливают индивидуально. В соответствии с обновленными рекомендациями Американской кардиологической ассоциации 2009 г. [1], длительность зависит от наличия факторов риска повторных атак заболевания. Учитывают следующие факторы:

- возраст больного
- наличие хронической ревматической болезни сердца
- время, прошедшее с момента первой атаки болезни
- количество предыдущих атак
- фактор скученности в семье
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/хронической ревматической болезни сердца
- социально-экономический и образовательный статус больного
- риск стрептококковой инфекции в регионе
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности)

Как правило, *длительность вторичной профилактики* такова:

- для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорей), – не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для лиц, перенесших кардит без формирования порока сердца — не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в т.ч. после оперативного лечения) — не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше») в ряде случаев – пожизненно.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью бета-лактамовых антибиотиков в настоящее время малопримемлемо из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита (см. гл. 7).

### **Профилактика инфекционного эндокардита**

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC, 2009) [2], в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать только больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания, которые подвергаются стоматологическим процедурам с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся больные, имеющие:

- искусственные клапаны сердца или оперированные сердечные клапаны (пластика) с использованием любых протезных материалов.
- ИЭ в анамнезе;
- врожденные пороки сердца:
  - a. Цианотические врожденные пороки сердца без хирургической коррекции или с остаточными дефектами, паллиативными шунтами, кондуитами.
  - b. Врожденные пороки сердца после полной коррекции (хирургической либо эндоваскулярной) с использованием протезных материалов в течение 6 месяцев после коррекции
  - c. Наличие остаточных дефектов в области протезных материалов или устройств, имплантированных хирургически либо эндоваскулярно.

При выполнении манипуляций на других органах и тканях в условиях отсутствия локальной инфекции антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

### **Рекомендуемые схемы антимикробной профилактики ИЭ [2]**

*Стандартная схема (в скобках указаны дозы приема для детей до 12 лет):*

Амоксициллин внутрь 2 г (50 мг/кг) за 1 ч до процедуры.

*При невозможности перорального приема:*

Ампициллин в/в 2 г (50 мг/кг) или цефазолин в/в 1 г (50 мг/кг) или цефтриаксон в/в 1 г (50 мг/кг) за 30 мин до процедуры.

*При аллергии к пенициллинам:*

Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг) внутрь за 1 ч до процедуры

*При аллергии к пенициллинам и невозможности перорального приема:*

Клиндамицин в/в 600 мг (20 мг/кг) за 30 мин до процедуры

Схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидивов ОРЛ, не соответствует таковой для предупреждения ИЭ. У больных, длительно получавших препараты пенициллина для профилактики рецидивов ОРЛ, существует высокая вероятность носительства зеленеющих стрептококков, относительно устойчивых к антибиотикам этой группы. Этим больным для профилактики ИЭ рекомендуется клиндамицин.

### **Профилактика инфицирования суставных протезов**

Экспертами Американской Ортопедо-хирургической Академии и Американской Урологической Ассоциации разработаны схемы антибиотикопрофилактики для лиц с высоким риском развития инфекции суставного протеза [3]. Профилактике подлежат все реципиенты суставных протезов в течение первых двух лет после операции, больные с иммуносупрессией, обусловленной фоновым заболеванием (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) или лекарственной/лучевой терапией, а также пациенты с отягощающей сопутствующей патологией (перенесенная инфекция суставного протеза, гемофилия, ВИЧ-инфекция, инсулин-зависимый диабет I типа, злокачественные новообразования) при выполнении у них разнообразных манипуляций, связанных с возможным нарушением целостности слизистой мочевыводящего тракта (литотрипсия, эндоскопия, трансректальная биопсия простаты и т. д.), или каких-либо урологических вмешательств у лиц с высоким риском бактериальной колонизации (длительно стоящие мочевые катетеры, стенты, задержка мочи, наличие в анамнезе инфекций мочевыводящих путей или простатита, отведение мочи и т. д.).

**Таблица. Схемы антимикробной профилактики инфекции протезированного сустава при манипуляциях на мочевыводящих путях.**

Исходные условия	Антибиотик и схема приема*
Стандартная схема	Ципрофлоксацин 500 мг или левофлоксацин 500 мг или офлоксацин 400 мг внутрь за 1–2 ч до процедуры
Альтернативные схемы	а) ампициллин 2 г в/в плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/в, введение завершить за 30–60 мин. до процедуры б) ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 часов плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м – введение завершить за 30–60 мин. до процедуры

### **Предупреждение инфекций по эпидемиологическим показаниям**

При эпидемических вспышках или угрозе их возникновения адекватная антимикробная профилактика с целью предотвращения распространения инфекции должна проводиться всем лицам, контактировавшим с источником инфекции.

#### **Менингит, вызванный *N. meningitidis*:**

Рифампицин 0,6 г (детям по 10 мг/кг) 2 р/сут внутрь 2 дня;

Спирамицин 1,5 млн. ЕД (детям 25 мг/кг) 4 р/сут внутрь 5 дней.

Цефтриаксон в/м 0,25 г (детям 125 мг) однократно;

Ципрофлоксацин внутрь 0,5 г однократно.

#### **Менингит, вызванный *H. influenzae*, тип b:**

Рифампицин 0,6 г 1 раз/сут внутрь 4 дня

#### **Дифтерия**

Бензатин-пенициллин в/м 1,2 млн. ЕД однократно.

Эритромицин 0,5 г 2 р/сут внутрь 7–10 дней:

#### **Коклюш**

Эритромицин 0,5 г 4 р/сут внутрь 14 дней

#### **Сибирская язва**

ЛС выбора

Ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут внутрь 60 дней

Альтернативные ЛС

Амоксициллин 0,5 г 3 р/сут или доксициклин 0,1 г 2 р/сут внутрь в течение 60 дней

При одновременном применении вакцины (не менее 3 доз) срок анти-микробной профилактики составляет 1–1,5 мес.

### **Чума**

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут или ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут внутрь 7 дней

**Туляремия** (в течение 24 часов после контакта):

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут или ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут внутрь 7 дней

### **Боррелиоз Лайма**

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут внутрь 3–5 дней (от момента укуса клеща).

## **Литература**

1. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. 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 Mar 24;119(11):1541-51.
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2369-413.
3. Urologic surgery antimicrobial prophylaxis. Pocket Guide, May 15, 2013 version. Данные на сайте: [www.auanet.org](http://www.auanet.org)

### Приложение 1 к приказу МЗ и СР 51н от 31.01.2011

Категории и возраст граждан, подлежащих профилактическим прививкам	Наименование прививки	Порядок проведения профилактических прививок
Новорожденные в первые 24 часа жизни	Первая вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин новорожденным, в том числе из групп риска: родившиеся от матерей – носителей HBsAg; больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В; наркозависимых, в семьях, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами (далее – группы риска).
Новорожденные на 3–7 день жизни	Вакцинация против туберкулеза	Проводится новорожденным вакцинами для профилактики туберкулеза (для щадящей первичной иммунизации) в соответствии с инструкциями по их применению. В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом – вакциной для профилактики туберкулеза
Дети в 1 месяц	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, в том числе из групп риска
Дети в 2 месяца	Третья вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям из групп риска
Дети в 3 месяца	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы



	Первая вакцинация против гемофильной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям, относящимся к группам риска: с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания Ниб-инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающие иммуносупрессивную терапию; ВИЧ-инфицированным или рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей; находящимся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты (для детей с психоневрологическими заболеваниями и др.), противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения). <i>Примечание.</i> Курс вакцинации против гемофильной инфекции для детей в возрасте от 3 до 6 месяцев состоит из 3 инъекций по 0,5 мл с интервалом 1–1,5 месяца. Для детей, не получивших первую вакцинацию в 3 месяца иммунизация проводится по следующей схеме: для детей в возрасте от 6 до 12 месяцев из 2 инъекций по 0,5 мл с интервалом в 1–1,5 месяца для детей от 1 года до 5 лет однократная инъекция 0,5 мл.
	Первая вакцинация против полиомиелита	Проводится вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 4, 5 месяцев	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую вакцинацию в 3 месяца
	Вторая вакцинация против гемофильной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую вакцинацию в 3 месяца
	Вторая вакцинация против полиомиелита	Проводится вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 6 месяцев	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую и вторую вакцинацию в 3 и 4,5 месяца соответственно
	Третья вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, не относящимся к группам риска, получившим первую и вторую вакцинацию в 0 и 1 месяц соответственно
	Третья вакцинация против гемофильной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям, получившим первую и вторую вакцинацию в 3 и 4,5 месяца соответственно

---

	Третья вакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению. Дети, находящиеся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты (для детей с психоневрологическими заболеваниями и др.), противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения), по показаниям вакцинируются трехкратно вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными).
Дети в 12 месяцев	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
	Четвертая вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям из групп риска
Дети в 18 месяцев	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
	Первая ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению.
	Ревакцинация против гемофильной инфекции	Ревакцинации проводят однократно детям, привитым на первом году жизни в соответствии с инструкциями по применению вакцин.
Дети в 20 месяцев	Вторая ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению.
Дети в 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим вакцинацию против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети в 6–7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов детям данной возрастной группы
Дети в 7 лет	Ревакцинация против туберкулеза	Проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики туберкулеза в соответствии с инструкциями по их применению

---

Дети в 14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов детям данной возрастной группы
	Третья ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению.
	Ревакцинация против туберкулеза	Проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики туберкулеза в соответствии с инструкциями по их применению. В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости туберкулезом, не превышающими 40 на 100 тыс. населения, ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится туберкулиноотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов взрослым от 18 лет каждые 10 лет с момента последней ревакцинации
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям и взрослым данных возрастных групп по схеме 0–1–6 (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала иммунизации).
Дети от 1 года до 18 лет, девушки от 18 до 25 лет	Иммунизация против краснухи	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям от 1 года до 18 лет не болевшим, не привитым, привитым однократно против краснухи и девушкам от 18 до 25 лет, не болевшим, не привитым ранее.
Дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11 классов; студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и	Вакцинация против гриппа	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин ежегодно данным категориям граждан

образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); взрослые старше 60 лет

Дети в возрасте 15–17 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет

Иммунизация против кори

Иммунизация против кори детям в возрасте 15–17 лет включительно и взрослым в возрасте до 35 лет, не привитым ранее, не имеющим сведений о прививках против кори и не болевшим корью ранее проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин двукратно с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками.

Лица, привитые ранее однократно, подлежат проведению однократной иммунизации с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками

## **Раздел 10. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения наиболее распространенных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)**

Несмотря на сходство у детей и взрослых нозологических форм ИДП и связанных с ними инфекционных патогенов, рекомендации по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике у детей выделены отдельно в связи с большей частотой и ролью вирусных инфекций, большим риском развития бактериальных осложнений, особенностями носительства условно патогенной флоры и, в ряде случаев, большей частотой резистентных штаммов.

Однако из-за недостаточного числа контролируемых исследований у детей, обосновывающих тактику рациональной антибактериальной терапии, включая режим дозирования, при составлении рекомендаций принимаются во внимание данные, полученные у взрослых пациентов.

При лечении острых респираторных инфекций в амбулаторных услови-

ях перед педиатрами стоят два блока проблем: диагностические, связанные с необходимостью улучшения дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, улучшения диагностики бета-гемолитического стрептококка группы А при остром тонзиллите и диагностики атипичных инфекций при пневмонии и бронхите, а также терапевтические, среди которых – обоснованность назначения АБП и выбор препарата I линии между бета-лактамами и макролидами.

Амбулаторно могут лечиться дети с нетяжелыми ИДП, в то время как тяжелые ИДП подлежат стационарному лечению вне зависимости от возраста детей. В представленных рекомендациях основное внимание уделено рациональной антибиотикотерапии в амбулаторной практике нетяжелых ИДП у детей.

Среди острых инфекций дыхательных путей (ИДП) – выделяют инфекции нижних (ИНДП – пневмония, бронхит, бронхиолит, трахеит) и верхних дыхательных путей (ИВДП – отит, риносинусит, тонзиллит). Основными возбудителями острых ИДП у детей являются вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и др.). Роль бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) в этиологии ИДП варьирует у отдельных нозологических форм, а также в зависимости от возраста, сезона, эпидемиологической обстановки.

Актуальность острых ИДП в педиатрической практике определяется их крайне широкой распространенностью и связанными с ней социальными и экономическими последствиями. Кроме этого, ИДП являются ведущей причиной назначения детям антибиотиков. Традиционным аргументом в пользу назначения антибиотиков при ИДП являлась необходимость профилактировать развитие бактериальных осложнений на фоне вирусных инфекций. Однако каких-либо убедительных данных о высокой профилактической эффективности антибиотиков при вирусных инфекциях нет, при этом исторически сложившуюся практику антибактериальной терапии следует признать избыточной.

К хорошо известным негативным последствиям **избыточного** применения антибиотиков (селекция резистентности, нежелательные реакции, неоправданные финансовые затраты) следует добавить появившиеся в последнее время данные о возможной связи между приемом антибиотиков в раннем детском возрасте и накоплением избыточного веса в более старшем возрасте [1, 2]. Вероятность такой корреляции подтверждается многолет-

ним опытом использования антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных в сельском хозяйстве [3].

Перечисленные факты обосновывают необходимость разработки и внедрения подходов к антибактериальной терапии ИДП, которые бы позволили существенно сократить назначение антибиотиков и выделить группы пациентов, как реально нуждающихся в этих препаратах, так и тех, которым назначение антибиотиков нецелесообразно. Такие подходы, в частности, реализованы в рекомендациях по назначению антибиотиков Национального института здравоохранения и клинического мастерства Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE) [4, 5].

Анализ результатов контролируемых клинических испытаний позволил выделить среди ИДП нозологические формы, при которых в значительной части случаев назначения антибиотиков можно избежать. К этим нозологическим формам относятся:

- Острый средний отит (ОСО)
- Острый тонзиллит
- Острый ринит/острый риносинусит
- Острый бронхит

Однако жесткий отказ от применения антибиотиков при перечисленных инфекциях был бы также необоснованным. Согласно рекомендациям NICE, на основании оценки показателей, доступных в амбулаторных условиях, а также индивидуальных особенностей пациентов и/или их родителей лечащий врач может выбрать одну из стратегий:

- немедленно назначить антибактериальную терапию;
- рекомендовать выжидательную тактику;
- рекомендовать лечение без назначения антибиотиков.

В рекомендациях подчеркивается необходимость предоставления в доступной форме родителям пациентов информации о естественном течении ИДП, реальных преимуществах и потенциальных нежелательных реакциях, связанных с назначением антибиотиков. Предполагается, что окончательное решение о стратегии применения антибиотиков принимается совместно врачом и родителями пациентов.

В недавно опубликованном систематическом Кокрановском обзоре при отите, тонзиллите и бронхите сравнивали эффективность стратегий немедленного, отложенного назначения антибиотиков и ведения пациентов (взрослых и детей) без антибиотиков [6]. В результате было показано, что по динамике лихорадки, болевого синдрома между стратегиями различий

не было. Незначительное преимущество антибиотиков было выявлено в отношении болевого синдрома при остром отите. Следует, однако, отметить, что удовлетворенность результатами лечения у пациентов или их родителей была выше при немедленном назначении антибиотиков (92%), чем при отложенном (87%) или при ведении без антибиотиков (83%).

## 10.1. Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) относится к наиболее распространенным заболеваниям у детей и показаниям для назначения антибиотиков, однако, в силу преимущественно легкого течения и высокой частоты спонтанного разрешения (естественная длительность заболевания составляет 4 дня) оценить истинную распространенность заболевания в нашей стране достаточно сложно, тем более, что диагностика ОСО в амбулаторных условиях часто осуществляется по клиническим признакам, без отоскопического подтверждения. Дети болеют ОСО чаще, чем взрослые. Пик заболеваемости приходится на возраст детей от 6 мес. до 1,5 лет.

На результаты оценки распространенности ОСО существенное влияние оказывают такие факторы, как настороженность родителей и реальная практика обращения за медицинской помощью. Так, например, в США в период 2005–2006 гг., по сравнению с 1995–1996 гг., частота обращений по поводу ОСО сократилась с 950 до 634 случаев на 1000 детей, при этом частота назначения антибиотиков снизилась соответственно с 760 до 484 [7]. Причиной такой динамики могли быть как массовые кампании за разумное применение антибиотиков, так и изменения в системе медицинского страхования.

ОСО относится к ИДП, в этиологии которых бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) играют значительную роль, что может служить обоснованием для назначения антибактериальной терапии. Целесообразность и тактика назначения антибиотиков при ОСО являлись объектом многочисленных исследований, в том числе и сравнительно недавно выполненных в США [8] и Финляндии [9]. Результаты большинства из них суммированы в мета-анализах и Кокрановских обзорах, последний из которых был опубликован в 2013 г [10]. Анализ его результатов представляет наибольший интерес. По данным обзора антибиотика не влияли на выраженность болевого синдрома в течении первых 24 часов после их назначения, но на 2–3-й день частота болевого синдрома

снижалась. При этом для достижения эффекта у одного ребенка получать антибиотики должны были 20 детей (number needed to treat for an additional beneficial outcome - NNTB). Антибиотики не оказывали влияния на динамику отоскопической картины. В то же время назначение антибиотиков снижало вероятность перфорации барабанной перепонки (NNTB=33) и развитие контралатерального отита (NNTB=11). Нежелательные реакции развивались у 1 из 14-ти детей, получавших антибиотики (number needed to treat for an additional harmful outcome – NNTH). Наибольший эффект антибиотики проявляли у детей младше 2-х лет, а также у пациентов с двусторонним отитом и отореей.

Опыт отложенного назначения антибиотиков накоплен в Нидерландах и Дании, результаты отдельных клинических исследований оказались неоднозначны. В ряде случаев были выявлены преимущества немедленного назначения антибиотиков, по сравнению с отложенным [11–13].

Таблица 4. Тактика антибактериальной терапии при ОСО

Возраст	ОСО с отореей	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелого течения <sup>а</sup>	Двусторонний ОСО без оторей	Односторонний ОСО без оторей
До 6 мес	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия
От 6 мес. до 2-х лет <sup>б</sup>	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение <sup>в</sup>
2 года и старше	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение <sup>в</sup>	Антибактериальная терапия или наблюдение <sup>в</sup>

*Примечание: а - критерии тяжести течения предполагают наличие выраженной интоксикации, выраженный болевой синдром, персистирование симптомов > 24 часов, несмотря на симптоматическую терапию и температуры  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ; б - для детей с установленным диагнозом ОСО; в - при условии наличия взрослого, адекватно оценивающего состояние ребенка, при возможности контакта с врачом, при доступности автотранспорта.*



В случае тяжелого течения целесообразно рассмотреть возможность применения цефтриаксона. К назначению клиндамицина следует относиться с осторожностью из-за риска возможных осложнений. На основании анализа имеющихся данных можно рекомендовать следующий алгоритм принятия решения о необходимости назначения антибиотика при ОСО:

1. Немедленное назначение антибиотика:

- Детям младше 6-ти месяцев
- Детям от 6-ти месяцев до 2-х лет с двусторонним ОСО
- Детям всех возрастных групп при ОСО с отореей и/или при тяжелом течении

2. При отсутствии необходимости в немедленном назначении антибиотиков возможна тактика наблюдения и отсроченное назначение антибиотиков.

Выбор антибиотиков для лечения ОСО определяется этиологией и уровнем антибиотикорезистентности возбудителей. Эти вопросы были рассмотрены в разделе 2.1.

Таблица 5. Выбор антибактериального препарата при ОСО у детей

Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат вн.	Длительность терапии – 10 дн. у детей <5 лет 5–7 дн. у детей >5 лет
<i>H. influenzae</i>	вн. 40–90* мг/кг	40–90* мг/кг в 3 приема (по амоксициллину)	
<i>M. catarrhalis</i>	в 3 приема	Цефтриаксон в/м 50 мг/кг 1–2 р/сут.	
		Джозамицин вн. 40–50 мг/кг в 2–3 приема	Для азитромицина – 5 дн.
		Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием	
		Кларитромицин вн. 15 мг/кг в 2 приема	

\* 60–90 мг/кг 2–3 /сут. *per os* для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

\*\* при приеме амоксициллина в течение предшествующих 3 месяцев; при аллергии к бета-лактамам (для назначения макролидов); при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

Средством выбора для лечения ОСО однозначно является амоксициллин. Необходимость назначения других антибиотиков возникает в следующих случаях:

- прием амоксициллина в течение предыдущих 3 месяцев;
- аллергия к бета-лактамам (для назначения макролидов);
- отсутствие эффекта от применения амоксициллина.

Вопрос о выборе дозы амоксициллина окончательно не решен. При ОСО, вызванным штаммами пневмококков с МПК амоксициллина менее 2.0 мкг/мл, суточная доза антибиотика должна составлять 40–60 мг/кг/сутки, при ОСО, вызванным штаммами пневмококков с МПК амоксициллина более 2.0 мкг/мл, суточная доза антибиотика должна составлять до 90 мг/кг [14, 15, 16]. Для более детального обоснования режимов дозирования амоксициллина необходимы локальные исследования об уровне резистентности пневмококков.

Основным альтернативным антибиотиком при ОСО должен быть амоксициллин/клавуланат (в дозе 40–90 мг/кг/сут по амоксициллину). В случае тяжелого течения целесообразно рассмотреть возможность применения парентерально цефтриаксона (50 мг/сут), поскольку пероральные цефалоспорины с высокой антипневмококковой активностью в Российской Федерации недоступны. При наличии аллергии к пенициллинам или неудаче первого курса лечения можно назначить один из 16-членных макролидов (джозамицин) или парентеральный цефалоспорин III поколения. Присутствующий в клинических рекомендациях Американской Академии Педиатрии клиндамицин следует применять с осторожностью из-за риска возможных осложнений.

## 10.2. Острый ринит/острый риносинусит

Острый ринит и острый риносинусит относятся к частым нозологическим формам ИВДП, приблизительно в равной степени поражающим детей и взрослых. Рецидивирующий острый синусит и хронический синусит в данном документе не рассматриваются.

Ведущими признаками острого ринита и острого риносинусита являются жалобы на заложенность носа и наличие отделяемого из носа различного характера (от слизистого до гнойного). Острый ринит относят к вирусным заболеваниям, однако полностью исключить бактериальный компонент в этиологии в случаях выделения *H. influenzae*, *M. catarrhalis*

или *S. pneumoniae* со слизистой носа нельзя. Естественная длительность острого ринита обычно не превышает 10 дней, заболевание характеризуется слизистым отделяемым из носа, а также частым одновременным наличием симптомов тонзиллита и/или бронхита. Клинические исследования не выявили какого-либо влияния применения антибиотиков на скорость разрешения клинической симптоматики при остром рините.

От 9% до 21% всех назначений АБП у детей связаны с острым риносинуситом, который ошибочно принимают за бактериальный. Проблема усугубляется тем, что риносинусит может развиваться не только у детей старше 3 лет, как полагали ранее, но и у детей раннего возраста. В настоящее время установлено, что решетчатые пазухи присутствуют у ребенка с рождения, а верхнечелюстные формируются в 1-ый год жизни [17]. Синуситы у детей до 3 лет в 94,7% случаев протекают с осложнениями, среди которых гнойно-септические орбитальные осложнения регистрируют в 10–22%, а внутричерепные осложнения – в 2,1% случаев [18]. Острый бактериальный риносинусит практически всегда развивается на фоне острого ринита или других вирусных инфекций ВДП и может рассматриваться как осложнение перечисленных нозологических форм.

Современные международные руководства выделяют следующие диагностические критерии острого бактериального риносинусита (ОБРС) у детей [17, 19, 20]:

- симптомы инфекции ВДП не купируются или отсутствует положительная динамика в течение  $\geq 10$  дней;
- выраженные симптомы (высокая лихорадка, гнойное отделяемое из носа, значительное нарушение общего состояния) на момент начала заболевания, которые персистируют в течение 3–4 дней, и имеется угроза гнойно-септических орбитальных процессов или внутричерепных осложнений;
- симптомы инфекции ВДП полностью или частично купируются в течение 3–4 дней, однако в течение 10 дней от момента появления первых симптомов отмечается рецидив (лихорадка, ринорея, кашель).

Общество по инфекционным болезням США (IDSA) рекомендует устанавливать диагноз ОБРС при наличии как минимум 2 больших и  $\geq 2$  малых признаков [20].

Таблица 6. Диагностические признаки острого бактериального риносинусита

Большие симптомы	Малые симптомы
Гнойные выделения из носа	Головная боль
Гнойные выделения по задней стенке глотки	Боль в околоушной области, чувство тяжести или давления
Заложенность носа или нарушение дыхания через нос	Неприятный запах изо рта
Чувство давления или распирания в области лица	Боль с иррадиацией в зубы
Боль в области лица	Кашель
Гипоосмия или anosmia	Лихорадка (для подострого и хронического синусита)
Лихорадка (для острого синусита)	Усталость

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа (ППН), к которому чаще всего прибегают при подозрении на острый риносинусит, в настоящее время не рассматривается как обязательный метод, необходимый для подтверждения диагноза неосложненного ОБРС [19]. Рентгенологическое исследование ППН не обладает достаточной чувствительностью для выявления осложнений (этмоидита или сфеноидита), большую пользу приносит КТ [17].

В соответствии с современными рекомендациями для подтверждения диагноза ОБРС в амбулаторной практике не требуется бактериологическое исследование содержимого околоносовых пазух. Однако в стационаре и при определении этиологического спектра возбудителей диагностически значимым является обнаружение возбудителя в количестве  $\geq 10^4$  КОЕ/мл [17]. При этом материалом для исследования должно быть содержимое околоносовых пазух, полученное при пункции синуса, а не выделения или мазки из носа.

В этиологическом спектре возбудителей ОБРС основная роль принадлежит *S. pneumoniae* (30–66%), второе место по частоте занимает *H. influenzae* (20–30%), далее следует *M. catarrhalis* (12–28%) [21].

В последние годы обращают внимание на некоторые изменения в этиологической структуре ОБРС, связанные с уменьшением частоты выделения пневмококка в тех регионах, где широко проводится вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной, и ростом частоты выделения *S. aureus* (10,1%) [22].

В большинстве случаев острый бактериальный риносинусит разрешается спонтанно, его естественная длительность составляет приблизительно

2,5 недели. Роль бактерий в этиологии этой нозологической формы значительно выше, чем в этиологии острого ринита, что обосновывает целесообразность антибактериальной терапии. Однако эксперты NICE считают, что и к острому риносинуситу может быть также применена либо выжидательная тактика, либо ведение без антибиотиков [5]. В результате проведенных относительно недавно исследований установлено, что для получения эффекта у 1 одного ребенка с острым риносинуситом антибиотики необходимо назначить в 5-ти случаях [23–25]. Однако при использовании жестких критериев диагностики острого бактериального риносинусита (близких к приведенным выше) спонтанное разрешение заболевания происходит значительно реже, чем выздоровление на фоне антибактериальной терапии [24]. На основании этих данных IDSA рекомендует назначать антибактериальную терапию при установлении диагноза острый бактериальный риносинусит [20].

Таким образом, в настоящее время точка зрения о целесообразности назначения антибиотиков при установлении диагноза острый бактериальный риносинусит представляется более обоснованной.

В большинстве зарубежных рекомендаций выбор АБП при ОБРС основывается на степени тяжести болезни, предшествующей АБТ и данных о резистентности основных возбудителей. В качестве препаратов выбора при ОБРС рассматривают амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. В рекомендациях IDSA преимущество отдано амоксициллину/клавуланату на основании данных о возрастании этиологической значимости *H. influenzae*, продуцирующей бета-лактамазы.

В соответствии с рекомендациями IDSA 2012 г. для лечения детей с легким и среднетяжелым ОБРС препаратом выбора должен быть амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-III поколения, альтернативным препаратом для детей может служить левофлоксацин. Отказ американских экспертов от амоксициллина мотивирован высокой частотой ( $\geq 10\%$ ) выделения пенициллинорезистентных пневмококков, бета-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и моракселл. При этом для преодоления барьера резистентности доза амоксициллина/клавуланата должна быть увеличена до 90 мг/кг/сут. внутрь в 2 приема. В России эта рекомендация правомерна для регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

Поскольку, как было отмечено в разделе 2.1.2, в Российской Федерации нет данных о широком распространении *H. influenzae*, продуцирующей

бета-лактамазы, в качестве средства выбора следует рассматривать амоксициллин. Вопрос о выборе дозы амоксициллина, как и в случае с ОБРС окончательно не решен, необходимы данные о локальном уровне антибиотикорезистентности.

Высокий уровень резистентности (около 30%) пневмококков к макролидам в США повлек за собой отказ от их использования в качестве эмпирической антибактериальной терапии. В Российской Федерации макролиды пока сохранены при лечении ОБРС как альтернативные препараты при аллергии к бета-лактамам, хотя в таких регионах как Москва и Санкт-Петербург от применения 14- и 15-членных макролидов следует отказаться. Рекомендация IDSA 2012 г. по использованию левофлоксацина как альтернативного препарата при лечении ОБРС не может быть принята в России из-за возрастных ограничений (с 18 лет) для детей.

Длительность курсовой антибиотикотерапии у детей при ОБРС должна составлять 10–14 дней в отличие от взрослых пациентов, у которых допускаются 5–7 дневные курсы терапии.

На основании анализа имеющихся данных можно рекомендовать следующий алгоритм принятия решения о необходимости назначения антибиотика при остром рините и риносинусите:

1. Дифференцировка острого ринита и острого бактериального риносинусита на основании выше указанных критериев диагностики ОБРС.
2. При выявлении острого ринита
  - Лечение без назначения антибиотиков, разъяснение пациентам и/или их родителям нецелесообразность применения этих препаратов.
3. При выявлении острого бактериального риносинусита
  - Назначение амоксициллина

Необходимость в назначении альтернативных антибиотиков возникает у пациентов с аллергией к пенициллинам, при неудаче лечения амоксициллином и при приеме амоксициллина в течение предшествующих 90 дней.

В качестве альтернативного препарата следует рассматривать амоксициллин/клавуланат. Как и в случае ОСО, при наличии аллергии к бета-лактамам или неудачи первого курса лечения можно назначить один из 16-членных макролидов (джозамицин) или парентеральный цефалоспориин III поколения.

Таблица 7. Выбор антибактериального препарата при ОБРС у детей

Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 40–90 мг/кг в 3 приема*	Амоксициллин/клавуланат вн. 40–90* мг/кг в 3 приема  Цефтриаксон в/м 50 мг/кг 1–2 р/сут.  Джозамицин вн. 40–50 мг/кг в 2–3 приема  Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием  Кларитромицин вн. 15 мг/кг в 2 приема	Длительность терапии – 10–14 дн.

\* 60–90 мг/кг 2–3 р/сут. per os для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

\*\* при приеме амоксициллина в течение предшествующих 3 месяцев; при аллергии к бета-лактамам (при назначении макролидов); при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

### 10.3. Острый тонзиллит

Острый тонзиллит (воспаление слизистой оболочки глотки, носоглотки и небных миндалин) является ведущим или сопутствующим симптомом при большинстве ИВДП, его основными возбудителями являются респираторные аденовирусы и энтеровирусы, реже встречаются герпес-вирусы (прежде всего вирус Эпштейна-Барр). К редким бактериальным возбудителям тонзиллита относятся *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др. За редкими исключениями в перечисленных случаях необходимости в антибактериальной терапии не возникает.

У каждого третьего ребенка 5–15 лет тонзиллит может быть связан с бактериальными патогенами, среди которых основная роль принадлежит  $\beta$ -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), реже – стрептококкам других групп (С и G).

Оценить частоту стрептококкового тонзиллита в России сложно из-за недостаточного уровня рутинной лабораторной диагностики. Кроме этого, частота стрептококкового тонзиллита сильно варьирует в зависимости от

сезона и внешних условий, таких, как скученность в организованных коллективах. Возможно, что в зимний период до 30% от всех случаев острого тонзиллита могут быть стрептококковой этиологии.

Пропущенная или неадекватно леченная БГСА-инфекция опасна развитием гнойных и негнойных осложнений, развивающихся как вскоре после начала заболевания (лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, отит и синусит), так и отсрочено (острая ревматическая лихорадка, острый гломерулонефрит), поэтому многие педиатры в большинстве случаев предпочитают лечить детей с острым тонзиллитом антибактериальными препаратами, априори принимая этиологию тонзиллита за бактериальную, хотя угроза стрептококковой инфекции не превышает 30%. Тем более, что выявление *S. pyogenes* может быть связано не только с инфекцией, но и с носительством.

Распространенность БГСА-носительства зависит от возраста детей, сезона, географических и эпидемиологических факторов. Носителями *S. pyogenes* в регионах с умеренным климатом являются около 20% детей школьного возраста, в то время как в жарких странах их число превышает 40%. С возрастом происходит увеличение частоты заселения ротоглотки условно-патогенной флорой, в том числе *S. pyogenes*, хотя среди штаммов преобладает  $\alpha$ -гемолитический стрептококк [27]. На долю БГСА в микробиоте слизистой оболочки глотки даже часто болеющих детей 8–10 лет приходится не более 3,84% [28].

Носительство *S. pyogenes* не сопровождается иммунопатологическими реакциями на микроорганизм и, как правило, не нуждается в проведении антибактериальной терапии, за исключением случаев наличия ревматической лихорадки у больного или членов его семьи [29].

Тем не менее, тонзиллит традиционно ведущей причиной назначения антибиотиков у детей. Соответственно, выявление пациентов со стрептококковым тонзиллитом, реально нуждающихся в антибактериальной терапии, является актуальной проблемой. Способность антибиотиков предотвращать развитие ревматической лихорадки была показана в исследованиях 50–60-х гг. [30]. Антибиотики незначительно снижают частоту таких осложнений как отит и перитонзиллярный абсцесс, но не предотвращают синусит. В современных условиях для предотвращения одного случая перитонзиллярного абсцесса необходимо назначить антибиотики 50–200 пациентам [31, 32].

Первые критерии для выявления пациентов с вероятным стрептококковым тонзиллитом были предложены Centor R. M. [33] и включали: нали-



чие отека и/или экссудата на миндалинах, шейный лимфаденит, лихорадку ( $\geq 38$  °C) и отсутствие кашля. Наличие 3-х или 4-х признаков свидетельствует о вероятной стрептококковой этиологии. Позже эти критерии были модифицированы McIsaac с включением критерия возраста [33, 34] и часто цитируются по этому автору. Шкала McIsaac позволяет исключить стрептококковую инфекцию у детей до 3 лет.

**Таблица 8. Критерии для прогнозирования стрептококковой этиологии тонзиллита**

N	Критерий	Баллы
1	Лихорадка (temperature $>38^{\circ}\text{C}$ )	1
2	Отсутствие кашля	1
3	Увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов	1
4	Отечность небных миндалин и наличие экссудата	1
5	Возраст	
	<15 лет	1
	15 <45 лет	0
	$\geq 45$ лет	-1

*Примечание: Критерии Centor включают четыре первых признака.*

*Критерии McIsaac включают все признаки.*

Микробиологическое исследование мазков со слизистой оболочки из рото- или носоглотки, которое могло бы помочь в уточнении этиологии острого тонзиллита, не всегда доступно врачу амбулаторной практики и имеет ряд недостатков, связанных с длительностью получения результатов, а также возможностью ложно-положительных результатов в связи с распространенным у детей носительством условно-патогенных возбудителей.

Определенный прогресс в выявлении пациентов, нуждающихся в антибактериальной терапии, наметился после появления быстрых тестов для выявления стрептококковых антигенов в материале с небных миндалин. Диагностика стрептококковой инфекции стала возможной у постели больного в течение 5–10 мин.

Тесты экспресс-диагностики стрептококкового антигена широко используются за рубежом, что существенно снизило остроту проблемы этиологической диагностики острого тонзиллита и способствовало сокращению необоснованного назначения антибактериальных препаратов [36]. Отечественный Стрептотест не уступает по качеству зарубежным аналогам и позволяет расширить экспресс-диагностику стрептококкового

антигена в амбулаторной практике. Однако тесты экспресс-диагностики стрептококкового антигена являются менее чувствительными (60–95%) по сравнению с бактериологическим исследованием. В случае отрицательного результата требуется либо повторить тест, либо дополнить его бактериологическим исследованием мазка из зева.

Тактика применения клинических критериев, во многом основана на результатах сравнительных исследований с лабораторными тестами [37, 38]. Стрептококковый тонзиллит получает лабораторное подтверждение приблизительно у 50–60% пациентов с индексом McIsaac=5; у 40% – при индексе=3 или 4; у 27% – при индексе=2 и у 1% – при индексе=1. В литературе обсуждается несколько стратегий антибактериальной терапии тонзиллита, основанных на:

- бактериологическом исследовании;
- детекции стрептококкового антигена;
- детекции антигена и бактериологическом исследовании при отрицательном результате;
- использовании клинических критериев и избирательном использовании бактериологического метода и детекции антигена.

Результаты использования этих стратегий и у взрослых и у детей противоречивы [27–29]. В целом, несмотря на значительное количество исследований по стрептококковому тонзиллиту, подавляющее большинство рекомендаций по его лечению основаны на экспертных оценках. Наиболее простой подход изложен в рекомендациях NICE [5]: назначать антибиотика при тонзиллите следует только при наличии трех и более критериев Centor и паратонзиллярного абсцесса. В остальных случаях рекомендовать ведение без антибиотиков, либо предлагать выжидательную тактику.

Показаниями для назначения АБТ при остром тонзиллите являются [41]:

1. 3 и более критериев по шкале McIsaac
2. Положительные результаты теста экспресс-диагностики стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки\* или
3. Положительные результаты бактериологического исследования мазков с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки на БГСА\*

Таблица 9. Выбор антибактериального препарата при стрептококковом тонзиллите у детей

Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 40–60 мг/кг/сут. в 3 приема Феноксиметилпенициллин вн. 25–50 мг в 3–4 приема	Цефалексин вн. 25–50 мг в 4 приема Джозамицин вн. 40–50 мг/кг/сут. в 2–3 приема Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием Кларитромицин вн. 15 мг/кг в 2 приема	Длительность терапии – 10 дн. Для азитромицина 5 дн.

В рекомендациях ESCMID [42] четко указано, в каких случаях при остром тонзиллите не следует назначать антибиотики:

- Для облегчения симптомов у пациентов с 0–2 критериями Centor (McIsaac)
- Для предотвращения ревматической лихорадки или гломерулонефрита у пациентов без факторов риска (ревматической лихорадки в анамнезе)
- Нет необходимости лечить большинство случаев тонзиллита для предотвращения паратонзиллярных абсцессов, шейного лимфаденита, отита, синусита, мастоидита, лимфаденита.

Средствами выбора при лечении стрептококкового фарингита являются бета-лактамы, поскольку устойчивости возбудителя к антибиотикам этой группы не описано. Все национальные и международные рекомендации в качестве средства выбора для лечения острого тонзиллита рекомендуют феноксиметилпенициллин [42]. Основными аргументами в его пользу рассматривают хорошую изученность безопасности и узкий спектр действия. Однако эффективность феноксиметилпенициллина зависит от соблюдения условий приема препарата (за час до еды или через 2 часа после еды). Амоксициллин демонстрирует равную эффективность с феноксиметилпенициллином и, во многом, благодаря отсутствию зависимости биодоступности препарата от приема пищи, лучшим органолептическим свойствам и меньшей кратности приема рассматривается как альтернатива для детей [43]. Возможность развития сыпи в случае тонзиллита на фоне инфекционного мононуклеоза приводит к необоснованно частому применению макролидных антибиотиков. Инфекционный мононуклеоз можно

исключить, определив в общем анализе крови соотношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу лейкоцитов. При соотношении, равном или превышающем 0,35 (чувствительность – 100%, специфичность – 90%), велика вероятность вирусной этиологии болезни, не требующей антибактериальной терапии [45].

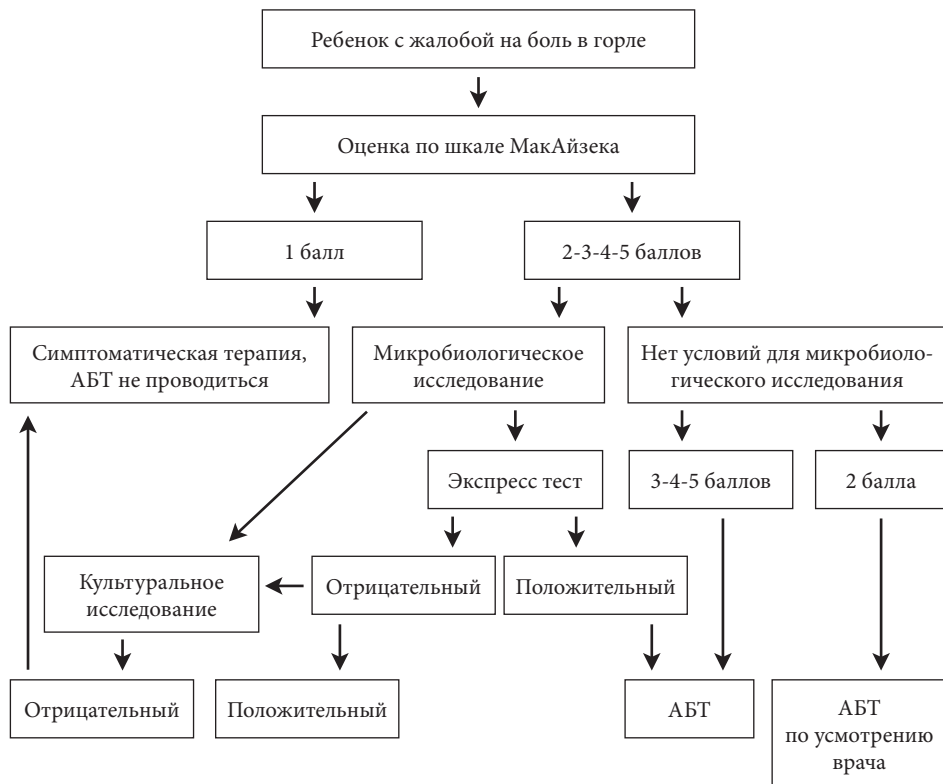
Альтернативными препаратами для лечения стрептококкового тонзиллита являются цефалоспорины I–III поколения (цефалексин, цефиксим). Эрадикацию пиогенных стрептококков удается получить при применении бета-лактамов курсами длительностью 10 сут., эффективность более коротких курсов недостаточно обоснована (за исключением 5-дневного курса азитромицина).

Макролиды, линкозамиды рекомендуют использовать у пациентов с аллергией к пенициллину. Однако вызывает беспокойство быстро распространяющаяся среди пиогенных стрептококков резистентность к 14-ти и 15-ти членным макролидам в России, исключение составляют 16-членные макролиды (джозамицин).

Клиндамицин следует применять с осторожностью из-за риска возможных осложнений.

Острый тонзиллит относится к немногим «амбулаторным» инфекциям, при которых существует реальная возможность лабораторной диагностики в виде быстрых тестов для детекции стрептококкового антигена в образцах с миндалин. Поскольку в настоящее время эти тесты в России применяются крайне редко, необходимо их активное внедрение.

Можно рекомендовать следующий алгоритм принятия решения о необходимости назначения антибиотика при тонзиллите [41].



## 10.4. Острый бронхит

Острый бронхит, являясь преимущественно вирусным заболеванием, занимает среди ИДП особое место из-за длительности естественного течения (в среднем 3 недели). У 4–17% больных возможна атипичная природа заболевания [46, 47]. Длительное сохранение у детей кашля и других симптомов вызывает естественное беспокойство родителей. В значительной части случаев врачи поддаются их давлению и назначают необоснованную антибактериальную терапию, мотивируя это необходимостью профилактики «вторичной инфекции».

Однако данные контролируемых испытаний далеко не полностью подтверждают эту точку зрения. В последний из опубликованных Кокрановских обзоров включено 15 плацебо-контролируемых исследований (2618 пациентов). Несущественный эффект для антибиотиков в сравнении с плацебо был показан по таким показателям как скорость общего клиниче-

ского выздоровления, длительность сохранения кашля (для получения эффекта у одного пациента лечение должны были получить 6) и сохранение ночного кашля, изменения в рентгенологической картине [48].

Кроме острого вирусного бронхита у детей существуют и другие причины для длительно сохраняющегося кашля, затрудняющие диагностику. Несмотря на то, что этиологическая роль атипичных возбудителей при бронхите невелика, и атипичные инфекции не имеют тяжелого, жизнеугрожающего течения, опасения, связанные с возможной персистенцией атипичных возбудителей и заражением окружающих от бессимптомных носителей, побуждают врача к дополнительной лабораторной диагностике атипичных инфекций и назначению антибактериальной терапии при любом положительном результате, что делает очевидной проблему интерпретации результатов лабораторных исследований.

Одной из ведущих причин сохранения у детей в возрасте 5–10 лет кашля длительностью более 2–3 недель является коклюшная инфекция.

Алгоритм принятия решения о необходимости назначения антибиотика при остром бронхите может быть следующим:

1. При остром бронхите длительностью до 2-х недель рекомендовать ведение без назначения антибиотиков
2. При длительности кашля более 2-х недель
  - Выявление причин кашля и проведение соответствующей терапии, включая назначение антибиотиков при бактериальной этиологии

## 10.5. Внебольничная пневмония

Внебольничная пневмония (ВП) у детей остается одной из основных проблем педиатрии в связи с высоким уровнем заболеваемости, ошибками диагностики и лечения. По данным официальной статистики заболеваемость пневмонией детей младше 5 лет в 1,5–2 раза превышает заболеваемость детей других возрастных групп. Наибольшая заболеваемость пневмонией отмечена у детей в возрасте 2–4 лет, на долю которых приходится 35–40% заболевших, в то время как дети 1-го года жизни составляют лишь 1–3% [49, 50].

Главными факторами, неблагоприятно влияющими на уровень летальности от пневмонии, является поздняя диагностика и несвоевременная или неадекватная терапия. Однако, наряду с гиподиагностикой пневмонии, существует обратная проблема – ее гипердиагностика, которая влечет за собой не только искажение статистических данных, но и способствует необоснованному назначению антибактериальных препаратов.

Пневмонии принято разделять на нетяжелые и тяжелые. Тяжесть пневмонии обусловлена массивностью поражения, токсикозом и наличием осложнений [51]. Амбулаторно рекомендуется лечить нетяжелые пневмонии.

Этиологическая структура внебольничной пневмонии тесно связана с возрастом ребенка. У новорожденных детей пневмонии, как правило, обусловлены инфекциями, полученными от матери при рождении. У детей от 3 недель до 3 месяцев жизни самыми распространенными патогенами являются грамотрицательная флора (*E. coli* и другие энтеробактерии), *S. aureus* и вирусы. У больных в возрасте от 3 месяцев до 5 лет ведущая роль принадлежит вирусам и *S. pneumoniae*, а у детей старше 5 лет возрастает роль *M. pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, которые по частоте конструируют с *S. pneumoniae* [51–54].

На долю вирусных пневмоний по данным зарубежных исследований приходится около 60% ВП у детей до 5 лет и около 30% – у детей старше этого возраста [50].

Этиологическая структура ВП у детей принципиально не изменилась в последние годы. По-прежнему, начиная со 2-го полугодия жизни, лидирующие позиции во всех возрастных группах занимает *S. pneumoniae* (26,8%), а у детей школьного возраста *S. pneumoniae* и/или атипичные возбудители (*M. pneumoniae* – 30,3% и *C. pneumoniae* – 10,7%). Существенно участие вирусных инфекций, особенно в виде ко-инфекций [50, 52–55].

Эффективность лечения внебольничной пневмонии тесно связана с точностью этиологической диагностики, которая в амбулаторных условиях представляется практически невыполнимой задачей. Микробиологическое исследование при внебольничной пневмонии легкой или средней степени тяжести у амбулаторных пациентов не показано.

Этиологическая лабораторная диагностика *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* инфекций при ВП осложнена возможностью получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Признаком острой *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* инфекции является обнаружение АТ класса IgM с помощью количественной методики ИФА. При острой микоплазменной инфекции АТ класса IgM обычно исчезают к 6 неделе болезни, но иногда их обнаруживают спустя 6–8 мес. [56]. При острой хламидийной инфекции АТ класса IgM сохраняются в течение 8–12 нед. [57]. Антитела класса IgG, появляясь на 14–20 день болезни, обладают способностью к длительной циркуляции в низких титрах на протяжении ряда лет. При реинфекции, которая также является основанием для антибактериальной терапии, антитела класса IgM не вырабатываются. Поэтому

интерпретация результатов серологического метода исследования таит в себе опасность ошибок.

Использование парных сывороток, одна из которых берется на 5–7 день от начала болезни, а вторая – спустя 10–14 дней, повышает диагностическую значимость исследования и выявляет острую инфекцию (или реинфекцию) при нарастании титров антител в 4 и более раз. При отсутствии парных сывороток, которые трудно получить у детей раннего возраста, признаком острой микоплазменной или хламидийной инфекции является диагностический титр специфических IgM АТ в значениях, указанных фирмой-производителем [58, 59].

Изолированное обнаружение низких уровней антител класса IgG к *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* свидетельствует о перенесенной в прошлом болезни и не требует антибактериальной терапии.

Серьезным недостатком серологического метода исследования является большая значимость результатов для ретроспективной диагностики инфекций *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и плохая помощь для выбора адекватной терапии в первые дни болезни.

Для диагностики необходимо использовать качественные диагностические тест-системы.

Молекулярно-биологический метод ПЦР-диагностики, направленный на выявление специфической ДНК (или РНК) возбудителя, обладает бесспорным преимуществом в скорости получения результата и обнаружении возбудителя с первых дней болезни. Отрицательный результат в большинстве случаев позволяет исключить инфекцию, вызванную *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*. При положительном результате следует помнить о возможности персистенции *M. pneumoniae* в течение 7 месяцев после острого инфицирования и распространенности хронической хламидийной инфекции, снижающих значимость ПЦР как метода экспресс-диагностики данных инфекций [60]. В этом случае необходимо использование, как минимум, двух методов исследования, одним из которых должно быть серологическое исследование для выявления специфических антител в парных сыворотках.

Роль вирусов как самостоятельной этиологической причины ВП продолжает обсуждаться, принимая во внимание сложность выявления бактериальных патогенов. Изолированное обнаружение вирусов не всегда является диагностически убедительным, тем более, когда речь идет о вирусах, часто обнаруживаемых у здоровых детей [61].

Использование других методов исследования, доступных в амбулатор-



ной практике, существенно не улучшает ситуацию с дифференциальной диагностикой бактериальной и вирусной инфекции при ВП. Единственным относительно надежным маркером бактериальной инфекции является уровень лейкоцитов  $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$  в клиническом анализе крови. Слабыми предикторами бактериальной инфекции при нетяжелой ВП выступают С-реактивный белок и концентрация прокальцитонина. Последняя, значительно возрастая при тяжелой бактериальной пневмонии, имеет большой разброс значений при нетяжелой [62, 63].

Для выбора стартовой антибактериальной терапии не менее важно дифференцировать типичные (кокковые) и пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*. Клиническая дифференциальная диагностика нетяжелой пневмококковой и пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, достаточно расплывчата. Некоторые характерные симптомы микоплазменной инфекции, сопровождающейся явлениями фарингита, обилием влажных мелкопузырчатых хрипов при отсутствии выраженной интоксикации и одышки, при пневмонии могут оказаться полезными [51, 56, 64].

Определенную роль в дифференциальной диагностике нетяжелой пневмококковой и пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, играет возрастной фактор. Пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* редко бывают у дошкольников. Это наиболее справедливо в отношении пневмоний хламидийной этиологии, так как микоплазменную пневмонию диагностируют как у детей школьного, так и дошкольного возраста [51, 64, 65], а по данным некоторых исследований микоплазменную инфекцию находят у 22% детей 1–3 лет, госпитализированных по поводу пневмонии [66].

Для ориентировочной этиологической диагностики нетяжелой пневмонии нельзя использовать рентгенологические признаки. Исследования последних лет показали возможность инфильтративных изменений в легких при любой, а не только при «типичной» бактериальной этиологии пневмонии [50, 53]. Не оправдала надежд попытка дифференцировать «типичную» и «атипичную» пневмонию по четкости и интенсивности инфильтрации легочной ткани [55].

В современных руководствах по ВП у детей выбор антибактериальной терапии базируется на данных об этиологической структуре возбудителей и уровне устойчивости этиологически значимых возбудителей к антибактериальным препаратам. Позиции специалистов разных стран по рациональной антибактериальной терапии, изложенные в современных руководствах по ВП у детей, не всегда совпадают.

Американское руководство по ВП, исходя из того, что большинство пневмоний у детей до 5 лет связано с вирусами и, возможно, являются вирусными, предостерегает от рутинного использования антибактериальных препаратов у всех больных данного возраста. Антибактериальная терапия рекомендована детям с «признаками и симптомами пневмонии, с рентгенологическим подтверждением инфильтративных изменений или с микробиологическим подтверждением пневмококковой этиологии болезни» [53].

Однако в связи со сложностью дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной инфекции при пневмонии в российском, как и в британском, руководстве по ВП у детей стратегия ведения пациентов с установленным диагнозом пневмонии без антибиотиков или выжидательная тактика неприемлемы [49, 50].

Учитывая то, что *S. pneumoniae* является наиболее вероятным патогеном при ВП во всех возрастных группах у детей старше 6 мес., препаратом выбора для лечения нетяжелой ВП в большинстве руководств признан амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. Амоксициллин/клавуланат целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям, принимавшим антибиотик в предшествующие 30 дней (табл. 10).

Однако американское руководство по ВП рекомендует для стартовой терапии ВП школьников, у которых, наряду с пневмококком, высока частота атипичных инфекций, макролиды, высоко активные в отношении *S. pneumoniae* и атипичных возбудителей, при условии отсутствия явных клинических признаков пневмококковой пневмонии.

Есть опасения, что подобная рекомендация может повлечь за собой неоправданно широкое назначение макролидов и дальнейший рост устойчивости пневмококка. Тем не менее, оставаясь на позиции выбора для стартовой терапии амоксициллина или амоксициллина/клавуланата, следует стремиться к улучшению диагностики атипичных инфекций для сокращения возможной ошибочной терапии.

Показанием для назначения макролидных антибиотиков является аллергия на бета-лактамы или отсутствие эффекта от их назначения, а также подозрение на атипичные инфекции по клиническим и эпидемиологическим данным.

К альтернативным амоксициллину (амоксициллину/клавуланату) препаратам относятся цефалоспорины для приема внутрь: цефуроксим аксетил (цефалоспорин II поколения). При пневмонии не должны назначаться цефалоспорины III поколения для приема внутрь.

Оптимальная длительность антибактериальной терапии при ВП у детей не определена с позиций медицины, основанной на доказательствах. Наиболее изучены 10-дневные курсы антибактериальной терапии, хотя выполнены исследования, указывающие на достаточную эффективность более коротких курсов антибиотиков, особенно, при нетяжелой пневмонии у амбулаторных больных [53]. Большинство врачей предпочитают 5–7-дневные курсы лечения нетяжелой пневмонии. Антибактериальную терапию обычно завершают при стойкой нормализации температуры тела в течение 2–3 дней.

**Таблица 10. Выбор антибактериального препарата при нетяжелой ВП у детей 6 мес.–15 лет**

Возраст	Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
6 мес.– 5 лет	Вирусы <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин Вн. 40–90* мг/кг в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат** вн. 40–90* мг/кг в 3 приема	Длительность терапии – 5–7 дн.
5 лет– 15 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>		Цефуроксим аксетил вн. 30–40 мг/кг в 2 приема Джозамицин вн. 40–50 мг/кг в 2 приема Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием Кларитромицин вн. 15 мг/кг в 2 приема	Для азитромицина 5 дн.

\* 60–90 мг/кг 2–3 р/сут. per os для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах

\*\* Амоксициллин/клавуланат целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям, принимавшим антибиотик в предшествующие 3 месяца.

## Литература

1. Trasande L., Blustein J., Liu M., Corwin E., Cox L. M., Blaser M. J.: Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013, 37: 16–23.
2. Million M., Lagier J. C., Yahav D., Paul M.: Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19: 305–313.
3. Moore P. R., Evenson A. et al.: Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J Biol Chem* 1946, 165: 437–441.
4. Kitsko D. J., Dohar J. E.: Inner ear and facial nerve complications of acute otitis media, including

- vertigo. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007, 7: 444–450.
5. NICE Short Clinical Guidelines Technical Team (2008). *Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
  6. Spurling GKP, Del Mar C. B., Dooley L., Foxlee R, R. F: *Delayed antibiotics for respiratory infections*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Art. No.: CD004417.
  7. Grijalva Cg NJGMR: *Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in us ambulatory settings*. *JAMA* 2009, 302: 758–766.
  8. Hoberman A., Paradise J. L., Rockette H. E., Shaikh N., Wald E. R., Kearney D. H., Colborn D. K., Kurs-Lasky M., Bhatnagar S., Haralam M. A. et al: *Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age*. *New England Journal of Medicine* 2011, 364: 105–115.
  9. Tähtinen P. A., Laine M. K., Huovinen P., Jalava J., Ruuskanen O., Ruohola A.: *A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media*. *New England Journal of Medicine* 2011, 364: 116–126.
  10. Venekamp R. P., Sanders S., Glasziou P. P., Del Mar C. B., Rovers MM: *Antibiotics for acute otitis media in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1: CD000219.
  11. McCormick D. P., Chonmaitree T., Pittman C., Saeed K., Friedman N. R., Uchida T., Baldwin C. D.: *Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment*. *Pediatrics* 2005, 115: 1455–1465.
  12. Spiro D. M., Tay K. Y., Arnold D. H., Dziura J. D., Baker M. D., Shapiro E. D.: *Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2006, 296: 1235–1241.
  13. Little P., Gould C., Williamson I., Moore M., Warner G., Dunleavy J.: *Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media*. *BMJ* 2001, 322:336-342.
  14. Lieberthal A. S., Carroll A. E., Chonmaitree T., Ganiats T. G., Hoberman A., Jackson M. A., Joffe M. D., Miller D. T., Rosenfeld R. M., Sevilla X. D., et al: *The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media*. *Pediatrics* 2013, 131: e964–e999.
  15. Dagan R., Hoberman A., Johnson C., Leibovitz E. L., Arguedas A., Rose F. V., Wynne B. R., Jacobs M. R.: *Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media*. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 829–837.
  16. Hoberman A., Dagan R., Leibovitz E., Rosenblut A., Johnson C. E., Huff A., Bandekar R., Wynne B.: *Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24: 525–532.
  17. Esposito S., Principi N. *Italian Society of pediatrics, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children pneumonia // J Chemother* 2008. 20 (2). – P. 147–157.
  18. Гаращенко Т. И., Богомильский М. Р., Радциг Е. Ю. с соавт. *Профилактика и лечение инфекций верхних дыхательных путей у детей // Лечащий врач* 2001. 10. с.
  19. EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary. *Allergy* 2005. 60. P. 583–601.
  20. Chow A. W., Benninger M. S., Brook I., Brozek J. L., Goldstein E. J., Hicks L. A., Pankey G. A., Seleznick M., Volturo G., Wald E.R., File T.M., Jr.: *IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012, 54: e72–e112.
  21. Anon J. B. *Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management // Paediatr Drugs* 2003/5 (Suppl 1): 25–33.
  22. Payne S. C., Benninger M. S. *Staphylococcus. Aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis. Clin Infect Dis* 2007. 45 (10): e121–127.

23. Wald E. R., Chiponis D., Ledesma-Medina J.: *Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial.* *Pediatrics* 1986, 77: 795–800.
24. Wald E. R., Nash D., Eickhoff J.: *Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children.* *Pediatrics* 2009, 124: 9–15.
25. Garbutt J. M., Goldstein M., Gellman E., Shannon W., Littenberg B.: *A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis.* *Pediatrics* 2001, 107: 619–625.
26. Ebell M. H., Smith M. A., Barry H. C., Ives K., Carey M.: *The rational clinical examination. Does this patient have strep throat?* *JAMA* 2000, 284: 2912–2918.
27. Катосова Л. К., Намазова Л. С., Кузнецова М. Н. и др. *Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей.* *Педиатрическая фармакология* 2007; 4 (2): 23–29.
28. Русанова Е. В., Феклисова Л. В., Медведева Е. А., Елезова Л. И. *Состояние микробиоты слизистых оболочек ротоглотки детей при поступлении в санаторий // Сборник аннотированных докладов VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», Москва, 20–21 мая 2013, с. 93–95.*
29. Белов Б. С., Гришаева Т. П. *А-Стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии.* *Педиатрическая фармакология* 2007; 4 (3): 58–66
30. Cooper R. J., Hoffman J. R., Bartlett J. G., Besser R. E., Gonzales R., Hickner J. M., Sande M. A., American Academy of Family P, American College of Physicians-American Society of Internal M, Centers for Disease C: *Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background.* *Ann Intern Med* 2001, 134: 509–517.
31. Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth A. L.: *Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics.* *BMJ* 1997, 315: 350–352.
32. Zwart S., Rovers M. M., de Melker R. A., Hoes A. W.: *Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial.* *BMJ* 2003, 327: 1324.
33. Centor R. M., Witherspoon J. M., Dalton H. P., Brody C. E., Link K.: *The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room.* *Med Decis Making* 1981, 1: 239–246.
34. McIsaac W. J., Kellner J. D., Aufricht P, Vanjaka A., Low D. E.: *Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults.* *JAMA* 2004, 291: 1587–1595.
35. McIsaac W. J., White D., Tannenbaum D., Low D. E.: *A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat.* *CMAJ* 1998, 158: 75–83.
36. Linder J. A., Bates D. W., Lee G. M., Finkelstein J. A. *Антибактериальная терапия у детей с симптомами острого фарингита и боли в горле.* <http://www.lorhelp.ru/articles/show.html?id=178>
37. Cohen R., Levy C., Ovetckine P, Boucherat M., Weil-Olivier C., Gaudelus J., de la Rocque F., Bingen E.: *Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis.* *Eur J Pediatr* 2004, 163: 281–282.
38. Lieu T. A., Fleisher G. R., Schwartz J. S.: *Cost-effectiveness of rapid latex agglutination testing and throat culture for streptococcal pharyngitis.* *Pediatrics* 1990, 85: 246–256.
39. Ehrlich J. E., Demopoulos B. P., Daniel K. R., Jr., Ricarte M. C., Glied S.: *Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from Group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population.* *Prev Med* 2002, 35: 250–257.
40. Neuner J. M., Hamel M. B., Phillips R. S., Bona K., Aronson M. D.: *Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost-effectiveness analysis.* *Ann Intern Med* 2003, 139: 113–122.

41. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Страчунского Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007; 9 (3): 200–210.
42. Group ESTG, Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T.: Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18 Suppl 1:1-28.
43. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F., Sollai S., Parretti A., Galli L., de Martino M.: Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2011, 33: 48–58.
54. Gerber M. A., Baltimore R. S., Eaton C. B., Gewitz M., Rowley A. H., Shulman S. T., Taubert K. A.: 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, 119: 1541–1551.

## Раздел 11. Особенности применения антимикробных средств у отдельных категорий пациентов

### 11.1. Применение АМП при беременности и лактации

Применение антимикробных препаратов при беременности, в ряде случаев, может ограничиваться наличием риска неблагоприятного воздействия на плод. В РФ официальная информация о возможности использования препарата у беременных отражается в инструкции по применению и в государственном реестре лекарственных средств РФ и использует две категории «противопоказан» и не противопоказан, но «использование препарата возможно только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода».

Препараты	Государственный реестр лекарственных средств РФ
<b>Бета-лактамы</b>	
Пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины	Не противопоказан
<b>Макролиды</b>	
Азитромицин, джозамицин, мидекамицин, спирамицин	Не противопоказан
эритромицин, рокситромицин	
Кларитромицин	Противопоказан
<b>Тетрациклины</b>	
Тетрациклин, доксициклин	Противопоказан
<b>Хинолоны</b>	
Налидиксовая, оксолиниевая, пипемидовая кислоты	Противопоказан
<b>Фторхинолоны</b>	
Левифлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин	Противопоказан
<b>Линкозамиды</b>	
Клиндамицин, линкомицин	Не противопоказан
<b>Нитроимидазолы</b>	
Метронидазол, тинидазол	Противопоказан в I триместре, в других - не противопоказан
Орнидазол, секнидазол	Не противопоказан

**Нитрофураны**

Нифурател	Не противопоказан
Нитрофурантоин, нифуроксазид, фуразолидон, фуразидин	Противопоказан

**Аминогликозиды**

Гентамицин, канамицин, амикацин	Противопоказан
---------------------------------	----------------

**Сульфаниламиды**

Ко-тримоксазол*	Не противопоказан
-----------------	-------------------

**Препараты разных групп**

Линезолид	Не противопоказан
Нитроксолин	Противопоказан
Спектиномицин	Не противопоказан
Фосфомицин трометамол	Не противопоказан
Фузидиевая кислота	Противопоказан
Хлорамфеникол	Противопоказан

**Противотуберкулезные препараты**

Протионамид, рифабутин, этамбутол, изониазид	Не противопоказан
ПАСК, капреомицин, рифампицин, пипразинамид, циклосерин, этионамид	Противопоказан

**Противогрибковые препараты**

Нистатин (для местного и системного применения), тербинафин, кетоконазол, клотримазол, итраконазол, флуконазол (для местного применения)	Не противопоказан
Итраконазол (для системного применения)	Противопоказан

**Противовирусные препараты**

Ацикловир, диданозин, нелфинавир, осельтамивир, саквинавир	Не противопоказан
Фосфазид, валацикловир, фамцикловир	Противопоказан в I триместре
Абакавир, атазанавир, дарунавир, амантадин, ампренавир, ганцикловир, зальцитабин, зидовудин, индинавир, рекомбинантный интерферон альфа, рибавирин, ламивудин, невирапин, пегилированный интерферон альфа, римантадин, ставудин, энтекавир, эфавиренз	Противопоказан

\* при его применении показана заместительная терапия фолиевой кислотой

Для обозначения потенциального риска для плода, в международной практике часто используется классификация FDA: выделяют 5 категорий – А, В, С, D и X. Категория А – доказано отсутствие риска; В – нет доказательств риска; С – риск не может быть исключен; D – есть доказательства риска; X – противопоказан при беременности.



Препараты	Категория FDA
<p><b>Антибактериальные и противогрибковые:</b> пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины, макролиды (азитромицин, эритромицин), линкозамиды, метронидазол, нитрофурантоин, спектиномицин, фосфомицин, рифабутин, этамбутол, тербинафин</p> <p><b>Противовирусные:</b> ацикловир, валацикловир, диданозин, нелфинавир, саквинавир, фамцикловир, атазанавир, дарунавир</p>	В
<p><b>Антибактериальные и противогрибковые:</b> кларитромицин, хинолоны, фторхинолоны, тинидазол, ко-тримоксазол, линезолид, капреомицин, рифампицин, изониазид, пиразинамид, циклосерин, итраконазол, кетоконазол, флуконазол</p> <p><b>Противовирусные:</b> абакавир, амантадин, ампренавир, ганцикловир, зальцитабин, зидовудин, индинавир, рекомбинантный интерферон альфа, ламивудин, невирапин, пегилированный нтерферон альфа, римантадин, ставудин, энтекавир, эфавиренз, озельтамивир</p>	С
Тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол	D
Рибавирин	X

## 11.2. Применение антибиотиков у пожилых

Принятие решения о назначении антимикробного препарата (АП) больным пожилого и старческого возраста требует обязательного учета не только конкретной клинической ситуации, но и особенностей данного возрастного контингента.

### Выбор антибактериального препарата

Выбор АП у пожилых определяется различными факторами, среди которых наиболее важными следует считать следующие:

- верификация инфекции (клиническая ситуация, ориентировочная этиологическая диагностика, факторы риска и др);
- фармакокинетика и фармакодинамика антибиотика;
- наличие и характер сопутствующей патологии;
- вероятность и риск антибиотикорезистентности;
- безопасность препарата;
- удобный режим дозирования.

## Характер инфекции

Этиологический спектр возбудителей при инфекциях у пожилых имеет некоторые особенности по сравнению с лицами более молодого возраста, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. В частности, при менингите у пожилых, наряду с традиционными возбудителями (*S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*), могут иметь значение энтеробактерии и *Listeria monocytogenes*. При внебольничной пневмонии у пожилых чаще выделяются грамотрицательные микроорганизмы (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и золотистый стафилококк по сравнению с более молодыми пациентами.

Кроме того, можно выделить ряд особенностей пожилых пациентов, характеризующих особенности этиологии и течения инфекций:

- повышение частоты микробной колонизации ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами;
- высокая частота колонизации метициллин-резистентными стафилококками (MRSA) отдельных категорий пожилых пациентов (проживающие в домах для престарелых, инвазивные процедуры в анамнезе).
- высокая частота бессимптомной бактериурии (трудности в трактовке и решении о целесообразности назначения антибиотика);
- высокая частота инфекций мочевыводящих путей (основные возбудители: *E. coli*, *Proteus spp.*, реже – *Enterococcus spp.*, *Enterococcus spp.*);
- инфекции у лиц, находящихся в домах длительного пребывания (75% всех инфекций интернатов составляют пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей);

## Фармакокинетика антибактериальных препаратов

С учетом типичных для гериатрического контингента инфекций (пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, мягких тканей, диабетическая стопа и некоторые другие) выбранный антибиотик должен хорошо проникать в соответствующие органы и ткани.

Фактором, влияющим на фармакокинетику антибиотиков у пожилых являются возрастные морфо-функциональные изменения со стороны почек и печени, влияющих на метаболизм и элиминацию препаратов (снижение скорости клубочковой фильтрации с возрастом), а также различные сопутствующие заболевания с наличием функциональных нарушений почек (хроническая болезнь почек, артериосклеротический нефросклероз и др.).

При выборе антибиотика у пожилых больных с сопутствующей ХПН предпочтительнее (при прочих равных условиях) назначение антианти-

ков, метаболизирующихся в печени (макролиды, цефоперазон) или имеющих двойной путь элиминации (ципрофлоксацин). Для антибиотиков с почечным путем элиминации у больных с наличием почечной недостаточности необходимо уменьшать дозу препарата пропорционально величине снижения скорости клубочковой фильтрации.

Фармакокинетика некоторых антибиотиков может изменяться при взаимодействии с другими медикаментами (препараты кальция, железа, нестероидные противовоспалительные средства, теофиллины, блокаторы кальциевых каналов и др.), которые получают пожилые по поводу имеющейся у них сопутствующей патологии (вынужденная полипрагмазия). Эффект взаимодействия антибиотика с другим неантибактериальным препаратом может выражаться в виде нарушения абсорбции препаратов, изменения их фармакодинамики, усиления токсических проявлений (потенцирование действия непрямых антикоагулянтов аминопеницилинами, усиление антикоагулянтного эффекта метранидазолом, усиление ототоксичности аминогликозидов петлевыми диуретиками и т. д.).

Важным фармакокинетическим параметром антибиотиков является период полувыведения, определяющий режим дозирования, что в свою очередь обеспечивает комплаентность пожилого пациента.

При назначении антибиотика внутрь необходим тщательный анализ их биодоступности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство оральных пенициллинов и цефалоспоринов всасываются не полностью и, кроме того, их всасывание ухудшается после приема пищи (или парадоксально на фоне голодания – натошак), в связи с чем назначаемые дозы препаратов должны быть выше, что может отражаться на переносимости лечения у пожилых. Биодоступность антибиотика при приеме внутрь определяется не только фармакокинетическим свойством самого препарата, но и состоянием процессов кишечной абсорбции, которая нередко нарушена у пожилых больных с различной патологией желудочно-кишечного тракта.

### **Антибиотикорезистентность**

При выборе АП у больных пожилого и старческого возраста необходимо учитывать факторы риска антибиотикорезистентности, присущие данному возрастному контингенту, чему способствуют:

- полиморбидность;
- частое назначение антибиотиков по поводу инфекционного обострения ХОБЛ, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей);

- частое использование антибиотиков у пожилых больных по поводу неясных лихорадок, вирусных инфекций;
- пребывание в домах длительного проживания (высокая частота выделения пенициллинрезистентного пневмококка, частая колонизация респираторных слизистых MRSA);
- совместное проживание с детьми дошкольного возраста, посещающими детские дошкольные учреждения (риск колонизации верхних дыхательных путей пенициллинрезистентным пневмококком).

### **Безопасность антибактериальных препаратов**

Одним из требований к назначаемому антибиотику является отсутствие клинически значимых токсических эффектов, что приобретает особое значение у больных пожилого и старческого возраста, обремененных сопутствующими, нередко множественными заболеваниями.

У стариков чаще регистрируются нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов. При нарушении функции почек возможно проявление ототоксического действия эритромицина. Назначение ко-тримоксазола сопряжено с более высоким риском нейтропении. Целесообразно уменьшение дозы антибиотиков у больных с выраженным снижением массы тела, особенно у женщин. При назначении антибиотиков, экскретируемых через почки необходима коррекция дозы с учетом клиренса креатинина, который снижается с возрастом после 30 лет ежегодно на 1 мл/мин. На фоне применения цефалоспориновых антибиотиков могут развиваться флебиты, анемии с наличием аутоантител на эритроцитах, повышение активности печеночных ферментов.

Обеспечение безопасности лечения может достигаться строгим учетом конкретной клинической ситуации, функционального состояния почек, печени, фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата, а также коррекцией назначаемой дозы антибиотика (клиренс креатинина), тщательным клиническим и лабораторным контролем за лечением.

## Раздел 12. Нежелательные лекарственные реакции при применении антимикробных средств

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для антимикробных препаратов, наряду с клинической эффективностью и активностью *in vitro* являются ключевыми факторами при выборе рациональной антимикробной терапии. НЛР, присущие антимикробным препаратам, можно разделить на общие, классспецифические и индивидуальные. К первым относят НЛР, присущие, в той или иной мере, всем антимикробным препаратам – экологические нежелательные эффекты, феномен параллельного вреда, индукция антибиотикорезистентности. К классспецифичным относят НЛР, характерные для отдельных классов препаратов – аллергия на бета-лактамы, нефротоксичность аминогликозидов, фототоксичность тетрациклинов и фторхинолонов и др. Индивидуальные НЛР отличают отдельные антимикробные препараты внутри класса, например, фототоксические реакции, которые развиваются при использовании спарфлоксацина и ломефлоксацина гораздо чаще, чем при назначении других фторхинолонов.

По механизму НЛР на антимикробные препараты целесообразно выделять:

1. Аллергические реакции, например, анафилаксия на пенициллин.
2. Токсические реакции, например, нефротоксичность аминогликозидов.
3. Экологические НЛР (нарушение нормального качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, антибиотик-ассоциированная диарея)
4. Индукция антибиотикорезистентности (появление фторхинолонрезистентных штаммов пневмококков при терапии ципрофлоксацином).
5. НЛР в силу лекарственных взаимодействий (повышенный риск рабдомиолиза при совместном применении кларитромицина или кетоконазола и статинов).

НЛР, типичные для антимикробных препаратов, применяемых в амбулаторной практике

Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность
<b>Бета-лактамы</b>	Диспептические явления	Анафилактический шок	Псевдомембранозный колит
Пенициллины	Головная боль, головокружение		Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Амоксициллин, ампициллин	Псевдоаллергические реакции («ампициллиновая сыпь»)		
Амоксициллин/клавуланат	Диарея, головная боль, головокружение, транзиторное повышение АЛТ, АСТ, холестатический гепатит	Гематотоксические реакции, реже – синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Цефалоспорины: цефалексин, цефуросксим аксетил, цефаклор, цефиксим	Диспептические явления, транзиторное повышение АЛТ, АСТ, головная боль, головокружение, артралгия	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла	Псевдомембранозный колит
<b>Макролиды</b>	Диспептические явления, диарея, головная боль, головокружение, транзиторное повышение АЛТ, АСТ	Удлинение интервала QT, аритмия, гепатотоксические реакции	
Азитромицин, кларитромицин	Тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, метеоризм, повышение печеночных ферментов, головная боль, сонливость, головокружение	Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» с увеличением риска внезапной смерти; некроз печени (возможно со смертельным исходом)	Селекция макролид-резистентных штаммов пневмококков, стрептококков, <i>H. pylori</i>
<b>Тетрациклины</b>	Диспептические явления, запор, гастрит, изменение окраски эмали зубов, угнетение белкового обмена, гиперазотемия, нарушение метаболизма витаминов группы В	Гепатонекроз, нефротоксичность – развитие тубулярного некроза, фототоксичность, синдром псевдоопухоли головного мозга	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз

Доксициклин	Эрозии и язвы пищевода (риск снижается при использовании моногидрата доксициклина в виде таблеток)	Фотосенсибилизация	
<b>Хинолоны:</b> налидиксовая, оксолиниевая, пипемидовая кислоты	Диспептические явления, головная боль, возможны нетяжелые аллергические реакции	Гемолитическая анемия, просудорожная активность, фототоксичность, психотические реакции, повреждение суставов и хрящевой ткани (у подростков)	Возможна селекция фторхинолонрезистентных штаммов <i>E. coli</i>
<b>Фторхинолоны</b>	Диспептические явления, кожная сыпь, повышение уровня АЛТ, АСТ, головная боль, бессонница, тахикардия	Аритмии, удлинение интервала QT, анемия, тромбоцитопения, галлюцинации, судороги, фототоксичность, тендиниты, разрыв сухожилий, синдром псевдоопухли головного мозга, гипогликемия	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз. Широкое применение цiproфлоксацина способствует селекции фторхинолонрезистентных штаммов пневмококков, <i>E. coli</i>
Моксифлоксацин Спарфлоксацин, ломефлоксацин	Изменение вкуса Фототоксические реакции	Гепатотоксичность	
<b>Линкозамиды</b>	Диарея, глоссит, стоматит, повышение уровня печеночных ферментов	Лейкопения, тромбоцитопения, нарушение нервно-мышечной проводимости, аллергические реакции	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
<b>Нитроимидазолы</b>	Диспептические явления, глоссит, стоматит, головная боль, головокружение	Лейкопения, нейтропения, периферическая нейропатия	
Метронидазол, секнидазол	Металлический привкус во рту, дисульфирамоподобный эффект		
<b>Нитрофураны</b>	Диспептические явления, гастралгия, повышение уровня печеночных ферментов, кожная сыпь	Лекарственный гепатит, нейротоксичность	

Нитрофурантоин	Диспептические явления, головокружение, головная боль	Пневмонит (с лихорадкой и эозинофилией), отек легких, бронхоспазм	
Фуразолидон	Дисульфирамоподобный эффект		
<b>Сульфаниламиды, ко-тримоксазол</b>	Диспептические реакции, стоматит, кожная сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, кристаллурия, гиперкалиемия	Синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, геморрагический васкулит, гепатотоксичность, аллергический альвеолит, фототоксичность, синдром «исчезающего желчного протока»	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз

#### Препараты разных групп

Линезолид	Диспептические явления, нарушения вкуса, головная боль, судороги, бессонница, кожная сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, изменение окраски языка	Анемия, тромбоцитопения	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Нитроксолин	Диспептические явления, головная боль, тахикардия, головокружение, парестезии, повышение уровня печеночных ферментов	Тромбоцитопения, полинейропатия	
Спектиномицин	Кожная сыпь, крапивница, лихорадка, головокружение, тошнота	Лекарственный гепатит, гематурия	
Фосфомицин триметамол	Диспептические явления, головная боль, кожная сыпь		
Фузидиевая кислота	Диспептические явления, повышение уровня печеночных ферментов, холеста- тический гепатит		



Хлорамфеникол	Диспептические явления, головная боль, кожная сыпь	Апластическая анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, «серый синдром» (у новорожденных), поражение зрительного нерва, периферические полинейропатии, галлюцинации, гепатит	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
<b>Противотуберкулезные препараты</b>	Диспептические явления, повышение уровня печеночных ферментов, токсический гепатит, панкреатит, бессонница, раздражительность, тремор, вестибуло- и кохлеаротоксичность, нарушение зрения	Нарушения памяти, психоз, депрессия, периферические полинейропатии, просудорожная активность, тромбоцитопения, лейкопения	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
I ряда: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин	Гепатотоксические реакции, нейротоксическое реакции, поражение зрительного нерва, сыпь, гриппоподобный синдром, эозинофилия,	Сидеробластная пиридоксиндефицитная анемия, иногда тромбоцитопения, агранулоцитоз, эндокринные нарушения (гинекомастия, дисменорея, кушингоид)	
II ряда: этионамид, про- тионамид, кана- мицин, амикацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, циклосерин, капреомицин, ри- фабутин, ПАСК, тиоацетазон	Тошнота, рвота, диарея, анорексия, гиперсаливация	Психические расстрой- ства, склонность к суи- циду, галлюцинации	
<b>Противогрибковые препараты</b>			
Полиены: нистатин, леворин, натамицин	Диспептические явления, артралгия, головная боль, кожная сыпь и зуд, нетяжелые аллергические реакции	Синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла	

---

Азолы: флуконазол	Диспептические явления, повышение активности печеночных ферментов, головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, кожная сыпь и зуд, НЛР при совместном применении с препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450	Холестатический гепатит, тремор, судороги, синдром Стивенса-Джонсона, тромбоцитопения, агранулоцитоз
Итраконазол	Тошнота, боли в животе	Анафилактический шок, светочувствительность, застойная сердечная недостаточность, отек легких, гипокалиемия, острая печеночная недостаточность, алоpecia, нарушение менструального цикла
Кетоконазол	Диспептические явления	Токсический гепатит, острая печеночная недостаточность, гинекомастия, олигоспермия, импотенция, нарушение менструального цикла
Вориконазол	Лихорадка, периферические отеки, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головная боль, сыпь	Гриппоподобный синдром, гематотоксические реакции, гипокалиемия, гипогликемия, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, тремор, житация, парестезии, респираторный дистресс-синдром, отек легких, фотосенсибилизация, алоpecia, отек лица, пурпура, зрительные нарушения, нарушение функции почек

---

Позаконазол	Тошнота, головная боль	Лихорадка, нейтропения, кожная сыпь, парестезии, рвота, анорексия, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, увеличение содержания билирубина в крови, нарушение электролитного баланса	
<b>Противовирусные препараты</b>	Диспептические явления, повышение активности печеночных ферментов, головная боль	Анафилактический шок	
Ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир	Кожная сыпь	Тромбоцитопения, галлюцинации, спутанность сознания, тремор, судороги, обструктивная нефропатия, тромботическая микроангиопатия (у пациентов с иммунодефицитом)	
Осельтамивир, занамивир	Общая слабость, бронхит, кашель, головокружение, нарушение сна, кожная сыпь		
Амантадин	Тревога, раздражительность, снижение остроты зрения, синдром мраморной кожи	Зрительные галлюцинации, психомоторное возбуждение, эпилептические припадки, временная потеря зрения, аритмия, удлинение QT-интервала на ЭКГ	
Ганцикловир, валганцикловир	Диарея, лихорадка, кожный зуд, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, нейропатия	Длительно персистирующая нейтропения	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Рибавирин	Гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, астенический синдром, бессонница, депрессия, извращение вкуса, повышение уровня непрямого билирубина и мочевой кислоты	Гипотиреозидизм, склонность к суициду, Синдромы Стивенсона и Лайелла, гипотония, брадикардия, бронхоспазм, диспноэ	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз

---

Рекомбинантный интерферон альфа	Гриппоподобный синдром, сонливость, бессонница, кожная сыпь и зуд, диспептические явления, повышение активности печеночных ферментов	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, депрессия, склонность к суициду, судороги, аритмия, гипотензия, инфаркт миокарда, отек легких, аутоиммунный тиреоидит, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, алопеция
Пегилированный интерферон альфа	Слабость, анорексия, изменение вкуса, панкреатит, гриппоподобный синдром, миалгии, артралгии, головная боль, парестезии, нарушение сна, кожный зуд	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, депрессия, склонность к суициду, неврит зрительного нерва, алопеция, фотосенсибилизация, гипотериоз, аритмия, инфаркт миокарда, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, интерстициальный пневмонит
Энтекавир	Головная боль, утомляемость, бессонница, кожная сыпь	Анафилактикоидные реакции, алопеция

---

## **Раздел 13. Этиологическая диагностика инфекций в амбулаторной практике**

Использование для расшифровки этиологии внебольничных инфекций традиционных микробиологических методов нереально ввиду длительных сроков проведения исследования. Реальные возможности для такой расшифровки появились после внедрения в медицинскую практику молекулярных методов (ПЦР - полимеразная цепная реакция) и экспрессных (point-of-care – «прикроватных») серологических и иммунохроматографических тестов. Однако на практике, необходимость в такой расшифровке возникает достаточно редко. Наиболее распространенными являются тесты на основе латекс-агглютинации для детекции антигенов стрептококков в материале из верхних дыхательных путей, а также иммунохроматографические тесты. В России зарегистрированы иммунохроматографические тесты для детекции антигенов пневмококков и легионелл в моче. К сожалению, применение тестов для детекции антигенов пневмококков в моче у детей нецелесообразно, поскольку при бессимптомном носительстве регистрируют ложноположительные результаты.

Существуют также иммунохроматографические тесты для детекции в респираторных образцах антигенов респираторных вирусов, а в фекалиях рота- и норовирусов. Однако место этих тестов в общей системе диагностики и лечения внебольничных инфекций не определено, поскольку точная расшифровка этиологии вирусных кишечных и респираторных инфекций на сегодняшний день не связана с изменением лечения.

## Приложение

### **Методология проведения клинико-эпидемиологических исследований потребления антимикробных средств и оценки адекватности антимикробной терапии в амбулаторной практике**

Изучение динамики потребления антимикробных препаратов (АМП) является неотъемлемой частью политики их применения. Одним из способов оценки потребления АМП является учёт их закупок. Недостаток метода заключается в том, что он в значительной степени зависит от стабильности закупок учреждения, цен производителя, скидок поставщика; такая оценка недостаточно стабильна для сравнения потребления АМП внутри или между учреждениями. Для оценки потребления может быть использовано суммирование количества граммов отпущенных или назначенных АМП. Это метод имеет преимущество по сравнению с учетом закупок в том, что он не зависит от цены препарата, однако он все же не позволяет сравнить потребление АМП различной активности.

Наиболее широко принятым методом оценки потребления лекарственных средств (ЛС) вообще и АМП, в частности, является DDD (defined daily dose). Этот метод принят ВОЗ более 20 лет назад для стандартизации исследований по применению ЛС. DDD теоретически соответствует средней поддерживающей дозе ЛС при его использовании по основному показанию. Используемой единицей является количество DDD/1000 пациентов/день. Существуют и другие методики, помимо DDD: учёт дней получения терапии, назначенных суточных доз, средних суточных доз. Полученные данные могут являться основой для оптимизации образовательных программ по антибактериальной терапии для лечащих врачей, организаторов здравоохранения и врачей - экспертов. Кроме оценки уровня потребления АМП, используют и другие методы исследования применения АМП, например, оценка соответствия реальной практики существующим стандартам. Цель проведения таких исследований – получение объективных данных о практике применения ЛС. Особый интерес представляет мониторинг тактики антибактериальной терапии при конкретной нозологической форме в динамике, так как подобные исследования позволяют оценить действенность образовательных и административных мероприятий, направленных на оптимизацию терапии.

Для оценки рутинной практики использования АМП, выявления ти-

пичных ошибок в назначении АМП, проводятся многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования. Они могут носить рутинный характер (анализ амбулаторных карт, историй болезней пациентов и т.д.). При проведении оценки использования АМП ставятся следующие цели: обеспечение соответствия медикаментозного лечения действующим стандартам оказания медицинской помощи; контроль расходов; предотвращение возникновения нежелательных последствий медикаментозного лечения; выявление сферы практической деятельности, в которых требуется дополнительное обучение медперсонала. Типичными ошибками применения АМП в амбулаторной практике можно считать необоснованное назначение АМП, неправильный выбор АМП; ошибки при выборе пути введения АМП; ошибки в выборе режима дозирования АМП, применение АМП дольше необходимого, использование препарата более широкого спектра действия, чем необходимо.

Развитие информационных технологий предоставляет новые возможности для выработки взвешенных управленческих решений, и снижают риск ошибочных решений, основанных на личной квалификации, знаниях и опыте. Дополнительным методом фармакоэпидемиологической оценки, дополняющим многоцентровые исследования типичной практики, может стать использование баз данных. Данные, связанные с диагнозом, позволяют проанализировать использование АМП с учетом характеристик пациента, заболеваний и патологических состояний, фармакотерапевтической группы препарата. Этот метод получения информации позволяет выявить проблемы в области использования ЛС, и, определив способы устранения этих проблем, улучшить проведение терапии. Одной из видов баз данных является база персонифицированного учета ЛС. Крупнейшей базой данных персонифицированного учета ЛС в России может служить база данных программы ОНЛС.

Внедрение в клиническую практику стандартов оказания медицинской помощи позволяет более строго оценивать как диагностику, так и адекватность терапии. Стандарты вводятся с целью унификации требований лечебно – диагностической помощи и ее объемов; для создания качественных стандартов необходимо объединенные усилия клиницистов, клинических фармакологов, экономистов, программистов. При создании стандартов антибактериальной терапии учитываются данные о составе микроорганизмов, участвующих в развитии патологического процесса, и сведения о чувствительности установленных патогенов к АМП. Стандарты применения АМП имеют региональные особенности и регулярно пересматриваются.

## Литература

1. Воробьев П. А. Качество медицинской помощи: проблемы оценки, контроля и управления // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007. № 10. С. 6–14.
2. Вялков А. И., Полесский В. А., Мартыничук С. А. Ключевые стратегии ВОЗ по совершенствованию национальных систем здравоохранения // Главврач. 2008. № 5. С. 10–25.
3. Дьяченко, В. Г. Качество в современной медицине // Хабаровск. ДВГМУ, 2007. 490 с.
4. Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Гельцер Б. И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов // Владивосток: Дальнаука, 2010. 180 с.
5. Иванова И. В., Стародубов В. И. Некоторые показатели формирования кадрового потенциала медицинской и фармацевтической науки // Вестн. новых медицинских технологий. 2005. Т 12, № 2. С. 105–107.
6. Мамедов Д. А. Организация управления информационным ресурсом в муниципальном учреждении здравоохранения // Главврач. 2008. № 5. С 75–85.
7. Пирогов М. В. Разработка медико-экономических стандартов (опыт Московской области) // Главврач. 2009. № 7. С. 41–54.
8. Письмо Минздравсоцразвития Российской Федерации № 1242-ВС от 16.03.06. // Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс».
9. Солодовников В. В., Гайнуллина Ю. И., Елисеева Е. В., Кривелевич В. Я. Современное состояние проблемы и значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 9. С. 3–7.
10. How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators. Geneva: World Health Organization, 2003, 49 p.
11. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists // Pharmacotherapy. 2003. Vol. 23, № 12. P. 1627–1633.





