

## Принципы рациональной антимикробной терапии

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition

Перевод: Cornu Ammonis

Антибиотики относятся к группе критически важных лекарств, нередко спасающих жизнь пациента, а потому разумно было бы сформировать фундаментальные принципы их использования. Конечно, ввиду сложности медицинской практики, возникает много нетипичных сценариев и обстоятельств, когда приходится отходить от некоторых принципов. Тем не менее, внедрение в практику фундаментальных принципов применения антибиотиков может привести к более безопасному и эффективному их использованию.

Здесь приведены десять фундаментальных и последовательных принципов правильного использования антибиотиков, каждый из которых опирается на предыдущий. Так, например, вопрос о необходимости применения антибиотика приводит к принципу об эмпирическом выборе препарата, а затем к определению длительности курса.

### **1. Правильный эмпирический выбор антибиотиков начинается с точного дифференциального диагноза, который включает вероятность бактериальной инфекции**

Обычно антибиотикотерапию начинают эмпирически, то есть достоверно не зная возбудителя инфекции у пациента, или даже не будучи уверенными, есть ли бактериальная инфекция у пациента. Таким образом, первый принцип правильного использования антибиотиков зависит от проведения рационального и полного дифференциального диагноза текущего заболевания пациента. Антибиотики следует назначать только в том случае, если дифференциальный диагноз включает вероятность инвазивной бактериальной инфекции. Хотя то, что получать антибиотики должны только пациенты с бактериальными инфекциями, кажется очевидным, невыполнение этого принципа представляет собой одну из самых распространенных ошибок нерационального использования антибиотиков.

Многие вирусные инфекции и неинфекционные заболевания вызывают симптомы, схожие с симптомами бактериальной инфекции. Большой вклад в неточность дифференциального диагноза и неуместное назначение антибиотиков вносит переоценка вероятности бактериальной инфекции или же вреда, который может возникнуть без ее лечения (например, при инфекциях верхних дыхательных путей). Более того, врачи часто недооценивают потенциальный вред антибиотиков — у одного из пяти пациентов, получающих антибиотик, развиваются нежелательные явления или суперинфекции резистентных патогенов, таких как *Clostridioides difficile* (ранее известных как *Clostridium difficile*) [25]. Сочетание страха от неопределенности диагноза и недостаточной осведомленности об опасности антибиотиков может быть сильным фактором некорректных назначений антибиотиков амбулаторным пациентам с инфекциями верхних дыхательных путей. Заметного снижения числа таких назначений удалось достичь в крупных клинических исследованиях с применением новых психологических подходов для борьбы со страхом, приводящим к подобным назначениям, в том числе аудита и обратной связи, а также мягкого подталкивания к принятию обязательств перед обществом [16, 24, 26, 27].

Другой распространенный фактор неадекватного назначения — это ошибочное принятие положительных результатов посева за свидетельство наличия инфекции. Такие результаты при отсутствии признаков и симптомов инфекции не следует автоматически интерпретировать как показание для назначения антибиотиков. В большинстве случаев при отсутствии признаков или симптомов инфекции положительные результаты посевов

представляют собой колонизацию или контаминацию и не должны служить основанием для начала лечения.

Особую проблему представляют культуры из нестерильных мест. Поверхностные мазки с кожи или ран, культуры, взятые из дыхательных путей (даже через бронхоальвеолярный лаваж), мочевыводящих путей или желудочно-кишечного тракта — все это образцы микробиома. Рост микроорганизмов в таких культурах не свидетельствует об инфекции у бессимптомных пациентов. Даже если у пациента имеются симптомы, невозможно определить микробную этиологию инфекции, выращивая микроорганизмы из нестерильных областей с полимикробным микробиомом. Часто наблюдается тенденция к применению терапии для каждого штамма выращенных бактерий, хотя большинство встречающихся микроорганизмов, как правило, не являются патогенными, а среди тех, которые обладают патогенным потенциалом, бывает невозможно понять, кто именно является этиологическим возбудителем (возбудителями).

При отсутствии признаков или симптомов клинического заболевания, как правило, не следует назначать антибиотики, независимо от результатов культивирования кожи, раневых мазков, респираторных выделений или мочи.

## **2. Даже при наличии бактериальной инфекции лечение следует проводить только в тех случаях, когда терапия может изменить клиническое течение заболевания**

Назначение антибиотиков не должно выглядеть как автоматическая реакция на инфекцию, а должно быть включено в общий рациональный терапевтический план для пациента. У пациентов без бактериальной инфекции антибиотики не могут улучшить клиническое течение заболевания (об этом говорилось в Принципе 1). Но даже при подтвержденной бактериальной инфекции антибиотикотерапия может быть нецелесообразной.

Классическим примером подобного сценария является остеомиелит в длительно обнаженной кости. В этом случае эффективность антибиотиков будет определяться тем, есть ли реальный план долгосрочного закрытия раны. Без такого плана лечить остеомиелит антибиотиками нерационально. Короткий курс антибиотиков может быть оправдан при появлении флегмоны мягких тканей вокруг остеомиелита, но курс не должен быть длительным, то есть не должен быть попыткой вылечить сам остеомиелит. Все, чего получится добиться, назначая такому пациенту антибиотики длительным курсом — это селекция антибиотикорезистентных штаммов и риски побочных эффектов антибиотиков без каких-либо шансов вылечить инфекцию кости. Приступить к антибиотикотерапии можно только при закрытии раны.

К другим примерам нерациональной антимикробной терапии у пациентов с подтвержденными инфекциями относятся применение антибиотиков для лечения инфекции у смертельно больного пациента, у которого вскоре наступит летальный исход из-за основного заболевания независимо от приема антибиотиков, или назначение антиретровирусной терапии пациенту со СПИДом, который еще не готов к регулярному и длительному приему таких препаратов. Первый случай поднимает сложные вопросы медицинской этики. Должны ли соблюдаться пожелания пациента или его семьи относительно назначения антибиотиков даже ценой нанесения вреда другим людям из-за развития антибиотикорезистентности? При принятии такого решения важно учитывать наносимый обществу вред из-за назначения лекарства, поскольку этот вред может перевесить достаточно ограниченную пользу от антимикробной терапии для данного пациента. Во втором случае назначение антиретровирусных препаратов приведет к превращению инфекции, поддающейся лечению, в резистентную. Таким образом, назначение антимикробных (и противовирусных) препаратов таким пациентам не принесет пользы и может причинить вред. Такое применение не соответствует сути клятвы Гиппократата: *primum non nocere* (прежде всего — не навреди).

### **3. Эмпирически целенаправленно воздействуйте на микробы, которые вызывают заболевания, указанные в дифференциальном диагнозе**

Как только противoinфекционная терапия признана необходимой на основании рационального дифференциального диагноза и целесообразной с учетом вероятности повлиять на исход заболевания, встает вопрос выбора подходящих препаратов. Как правило, предпочтительными схемами применения антимикробных препаратов являются те, которые ранее в клинических исследованиях были признаны безопасными и эффективными при данном заболевании (заболеваниях). Так или иначе, важным фактором при выборе антимикробного препарата является его спектр активности.

Спектр активности эмпирически назначаемых антиинфекционных препаратов должен быть достаточно широким, чтобы охватить вероятных возбудителей, включенных в дифференциальный диагноз. Использование терапии слишком широкого спектра нецелесообразно, так как это приведет к селекции резистентных патогенов, не принося пользы пациенту [24].

Основной принцип заключается в том, что внутрибольничные инфекции часто вызываются более устойчивыми патогенами и требуют назначения препаратов, имеющих в спектре действия *Pseudomonas* или другие неферментирующие грамотрицательные палочки. И наоборот, внебольничные инфекции, как правило, не включают резистентных возбудителей и спектр эмпирического лечения не должен их затрагивать.

Наличие спектра действия является важным отличием антибиотиков от других препаратов. Большинство препаратов после прохождения испытаний безопасности и эффективности относительно конкретного заболевания получают одобрение на применение в соответствующей популяции пациентов. В случае с антибиотиками дело обстоит гораздо сложнее [17, 24]. Даже если препарат с антипсевдомонадной активностью безопасен и эффективен при определенном заболевании, в случае, если заболевание обычно вызывается стрептококками или другими менее устойчивыми патогенами (например, инфекции кожи или пневмония), использование препарата с антипсевдомонадной активностью в первой линии терапии будет нецелесообразно, несмотря на его безопасность и эффективность, а также независимо от показаний FDA или другого местного регулятора [24]. Таким образом, безопасность и эффективность сами по себе не могут служить достаточным основанием для определения целесообразности назначения антибиотика. Необходимо соотносить спектр активности препарата и вероятных возбудителей.

### **4. Для пациентов в критическом состоянии следует использовать более низкий порог назначения эмпирической терапии**

Важным моментом при выборе эмпирической антимикробной терапии является допустимость ошибки. Гемодинамически стабильный пациент с жалобами только на лихорадку и недомогание может подождать результатов микробиологического исследования без начала эмпирической терапии. Если такому пациенту необходимо начинать антибактериальную терапию из-за высокой вероятности бактериальной инфекции, то выбирать антибиотики следует с учетом наиболее вероятных патогенов.

Для тяжелобольных пациентов можно назначать терапию более широкого спектра, но такое лечение все равно должно учитывать наиболее вероятных патогенов. Например, внутрибольничная пневмония, инфекции брюшной полости, инфекции кожи и мочевыводящих путей обычно не вызываются бактериями рода *Pseudomonas* — за исключением очень специфических обстоятельств (например, пациент с муковисцидозом или бронхоэктазами в анамнезе, пациент, находящийся на пожизненном диализе, или пациент с несъемными катетерами или после недавно перенесенной операции) [29–35]. Таким образом, антипсевдомонадная терапия не должно проводиться даже у тяжелобольных пациентов с внебольничными инфекциями, за исключением вышеупомянутых обстоятельств.

Гемодинамически нестабильные пациенты должны получать антибиотики как можно скорее. Важно подчеркнуть, что недостаточно просто назначить антибиотик, его инфузия должна быть начата немедленно. Последующие дозы также должны вводиться согласно режиму терапии, так как промедление со второй дозой связано с более высокой смертностью [36].

Когда лечащий врач назначает несколько антибиотиков тяжело больному пациенту, ему стоит указать, какой из антибиотиков будет стартовым — то есть вводиться первым. Это упрощает логистику отделения и позволяет быстрее получить критически важный для пациента антибиотик.

### **5. Особенности пациента влияют на вероятность заражения тем или иным возбудителем инфекции и, соответственно, на выбор эмпирической терапии**

Главное следствие иммунокомпрометированного статуса пациента при выборе антимикробной терапии состоит в расширении дифференциального диагноза относительно возбудителя инфекции. У пациентов с ослабленным иммунитетом можно ожидать таких нетипичных возбудителей, как *Listeria* и *Nocardia*, вирусные и грибковые инфекции, и, следовательно, расширять эмпирическую терапию. Как правило, вирусные и бактериальные инфекции возникают у таких больных остро (например, в течение нескольких часов или дней), а грибковые и паразитарные инфекции — подостро или хронически (например, через несколько недель или месяцев).

Различные формы ослабления иммунитета предрасполагают к разным типам патогенов. Например, при нейтропении высок риск острых гнойных бактериальных инфекций с последующим инвазивным микозом. Напротив, у пациентов с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета высок риск хронических инфекций, вызываемых атипичными патогенами, такими как *Pneumocystis pneumonia*, *Cryptococcus meningitis*, туберкулез и подобные, а также пневмококковой пневмонии. У пациентов с дефицитом гуморального иммунитета (по причине врожденного или же приобретенного дефицита В-клеточного звена, например, в результате волчанки или лечения ритуксимабом, а также заболеваний с истощением пула антител как при нефротическом синдроме) развиваются инфекции, вызываемые инкапсулированными патогенами (пневмококки, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*). Глубокое понимание иммунных механизмов и способов защиты от конкретных патогенов важно для правильного определения приоритетных возбудителей, с которыми можно столкнуться, и, соответственно, выбора эмпирической антимикробной терапии у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Однако неверно считать, что у иммунокомпрометированных пациентов чаще развиваются инфекции антибиотикорезистентными патогенами. Иммунная система не влияет на генетические механизмы резистентности у бактерий. На это в большей степени влияет окружающая среда и предшествующее применение антибиотиков. Нет никаких доказательств, что пациенты с ослабленным иммунитетом без предшествующего опыта применения антибиотиков (и не подвергавшиеся каким-либо медицинским вмешательствам, например, гемодиализу) заражаются за пределами медицинских учреждений какими-то более устойчивыми микроорганизмами, чем люди с нормальным иммунитетом. Таким образом, подбор препаратов, активных в отношении антибиотикорезистентных возбудителей, должен в первую очередь быть продиктован факторами окружающей среды и предшествующим использованием антибиотиков, а не только иммунным статусом пациента.

При некоторых смертельно опасных гнойных инфекциях для повышения активности противомикробных препаратов требуется иммуносупрессия. Дело в том, что тяжесть течения и летальность у многих инфекций продиктованы в той же степени воспалительным ответом хозяина, как и численностью бактерий, а потому начало антимикробной терапии будет приводить к лизису бактериальных клеток и высвобождению антигенов в системный кровоток, что запустит системный воспалительный ответ. Классическим примером этого явления служит реакция Яриша —

Герксгеймера при сифилисе [37]. Аналогично, у пациентов с высокой бактериемией грамотрицательными палочками вскоре после начала антимикробной терапии может внезапно наступить декомпенсация из-за лизиса бактерий и высвобождения в кровь эндотоксинов [37]. Также достоверно известно, что интенсивный лизис бактерий усугубляет течение болезни и повышает смертность от инфекции у пациентов с пневмоцистной пневмонией, пневмококковым менингитом и туберкулезным менингитом [38–40]. Назначение глюкокортикоидов таким больным в дополнение к антимикробной терапии снижает смертность.

Широта покрываемого спектра возбудителей должна определяться дифференциальным диагнозом возбудителей. Если дифференциальный диагноз включает нетипичные патогены или же небактериальную инфекцию, что особенно вероятно у иммунокомпрометированных пациентов, то терапия должна быть еще более широкой. Но если дифференциальный диагноз ограничен возбудителями острой гнойной инфекции, то широта антибактериальной терапии у иммунокомпрометированного пациента, как правило, не должна быть шире, чем у иммунокомпетентных. Если пациенты с ослабленным иммунитетом заразились за пределами больницы и не получали антибиотики ранее, не стоит назначать им терапию с прицелом на высокорезистентные патогены.

## **6. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики влияют на выбор оптимального лечения**

После того, как врач ознакомился с данными клинических исследований, подтверждающих применение конкретного антимикробного препарата исходя из дифференциального диагноза, спектра активности, вероятного возбудителя, а также принял во внимание клиническую стабильность пациента и риск развития антибиотикорезистентных патогенов, следует перейти к рассмотрению фармакологических принципов. Для лечения бактериемии нежелательно использовать антибиотики с большим объемом распределения, то есть хорошо проникающие в ткани и не создающие эффективные концентрации в крови. К таким антибиотикам относятся макролиды, тетрациклины и рифамицины. Так как многие антибиотики плохо проходят ГЭБ, для лечения инфекций ЦНС могут потребоваться более высокие дозы (например, вместо стандартного 1 грамма цефтриаксона внутривенно 1 раз в день — 2 грамма цефтриаксона внутривенно каждые 12 часов). И наоборот, многие лекарства создают большие концентрации в почках и хорошо фильтруются в мочу. Так, высокие концентрации в моче создают аминогликозиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол и бета-лактамы. Фторхинолоны и ко-тримоксазол также хорошо проникают в простату и поэтому предпочтительны для лечения инфекций простаты.

Многие годы было принято считать, что для лечения хронических инфекций костей надо использовать внутривенный путь введения. Однако многие антибиотики, например, ко-тримоксазол, клиндамицин, линезолид, рифампин, метронидазол и т. д., даже при пероральном приеме достигают в костях достаточно эффективных концентраций для лечения остеомиелита. Это подтверждают многие клинические контролируемые рандомизированные исследования (РКИ), где пероральный прием антибиотиков, особенно ко-тримоксазола (желательно вместе с рифампином), клиндамицина или фторхинолонов был так же эффективен при остеомиелите, как и внутривенная терапия, и, кроме того, пероральные формы не имеют побочных эффектов, связанных с длительной катетеризацией [41–43].

У тяжело больных пациентов пероральный прием антибиотиков нежелателен по двум причинам. Во-первых, есть сомнения относительно всасывания препаратов из кишечника тяжело больных пациентов, так как у них может быть ослаблен кровоток в кишечнике. Во-вторых, для критически больных пациентов важно быстрее достигать пиковых концентраций в крови, что, разумеется, легче осуществить при внутривенном введении.

Гибель микробов под действием антибиотиков обуславливается разными фармакодинамическими принципами [44–47]. Некоторые антибиотики, например, бета-лактамы, являются времязависимыми, то есть для них более важным условием эффективности является время поддержания минимальной подавляющей концентрации (МПК), а не то, насколько мы превысим этот показатель. Для таких антибиотиков рациональны длительные инфузии, что увеличивает время концентрации выше МПК и при этом сглаживает кривую концентрации в крови [48–50]. Клинические исследования подтверждают, что пролонгированные инфузии бета-лактамов приводят к более благоприятным исходам, и эта тактика находит теперь все более широкое применение [51, 52]. Однако важно подчеркнуть, что при длительной инфузии достигается более низкое значение пиковой концентрации лекарства. Поэтому, если патоген имеет высокие значения МПК, продление инфузии может снизить эффективность, поскольку не позволит достичь концентрации антибиотика выше МПК. Например, для карбапенемов МПК превышает 16 мкг/мл, и длительная инфузия карбапенема не позволит достичь этого показателя, что ослабит терапевтическое действие. Следовательно, для изолятов с более высокими МПК, и, в частности, изолятов в диапазоне промежуточной и высокой резистентности, может быть предпочтительным болюсное введение антибиотика для создания концентраций выше МПК.

Некоторые антибиотики имеют нелинейную фармакокинетику, и правильный подбор дозы будет существенно повышать концентрацию в крови. Например, увеличение дозы левофлоксацина с 500 до 750 мг раз в день (то есть на 50 %) приведет к увеличению концентрации в плазме на 100 % [53]. Аналогично, ввиду насыщения билиарной секреции при дозе приблизительно в 450 мг, прием рифампина в дозе 600 мг раз в день повышает значения AUC (площадь под кривой концентрация–время) гораздо сильнее, чем прием дважды в день по 300 мг [54, 55].

Наконец, важно знать, что антибиотик создаст нужную концентрацию в месте инфекции. Хотя многие антибиотики активны в большинстве тканей, есть ряд исключений. Например, низкое парциальное давление кислорода и кислые значения pH, которые обычно наблюдаются в плотных абсцессах, могут снизить эффективность аминогликозидов, предотвращая их попадание внутрь клеток [56]. Таким образом, аминогликозиды нерационально использовать для лечения абсцессов [57]. Уникальная ситуация была обнаружена во время клинического испытания терапии внебольничной пневмонии даптомицином. Было обнаружено, что он менее эффективен, чем препарат сравнения, и последующие исследования установили, что даптомицин инактивируется легочным сурфактантом [58, 59]. Таким образом, лечить альвеолярную пневмонию даптомицином нерационально. Это частные примеры влияния тканевых условий на эффективность антимикробных препаратов. В большинстве случаев, если в инфицированных тканях достигается адекватная концентрация препарата, то будет достигнут и его желаемый эффект.

## **7. Проводите дезэскалацию на основе биомаркеров, результатов посева и клинической картины**

Начав эмпирическую терапию и не имея пока информации о возбудителе, рекомендуется в последующие дни сужать спектр антимикробного действия, опираясь на следующие факторы. Первый — это определение наличия микроорганизмов или же их отсутствия. Часто достаточным для эскалации является результат окрашивания по Граму или определение вида возбудителя, даже без результатов тестирования на чувствительность к антибиотикам. Например, у пациентов, чьи пробы показывают рост грамотрицательных палочек во флаконах с культурой крови, можно остановить эмпирическую терапию ванкомицином. И наоборот, если наблюдается рост в кровяной культуре грамположительных кокков, надо остановить эмпирическую терапию антибиотиков, направленных против грамотрицательных бактерий. Аналогичным образом, у пациентов с внутрибольничной пневмонией при обнаружении роста *Streptococcus pneumoniae* можно прекратить схему лечения против внутрибольничных возбудителей и продолжить лечение бета-лактамами антибиотиками. То есть после получения результатов

чувствительности к антибиотикам терапия должна быть сужена/адаптирована в соответствии с профилем восприимчивости.

Даже отрицательные микробиологические результаты, когда отсутствует рост культур, могут выступить причиной деэскалации. Например, ванкомицин часто эмпирически назначается для пациентов с сепсисом неизвестной этиологии или с внутрибольничной пневмонией, чтобы воздействовать на MRSA. Золотистый стафилококк очень хорошо растет в стандартных культурах. И если через 24–48 часов не наблюдается роста скоплений грамположительных кокков, можно отменить лечение ванкомицином.

Другой фактор, который следует учитывать — это ответ на терапию. Во время начала любой противомикробной терапии лечащий врач должен знать начальные показатели пациента, чтобы в дальнейшем понимать, эффективна ли назначенная терапия. Это очень важный принцип антимикробной терапии в ситуациях, когда проводится эмпирическая терапия, а возбудитель или его чувствительность неизвестны. Через 1–2 дня после начала терапии все признаки, симптомы и биомаркеры инфекции должны значительно уменьшиться. Главное — определить, какие признаки, симптомы или биомаркеры инфекции были до начала терапии и затем использовать их изменение для дальнейшего принятия клинических решений.

Наиболее старыми биомаркерами ответа на антимикробную терапию являются лихорадка и лейкоцитоз. Оба активно используются и по сей день, и улучшение по обоим показателям считается очень информативным признаком адекватного режима лечения инфекции. Сравнительно недавно открытым биомаркером, позволяющим на ранней стадии прервать антибактериальную терапию (или полностью отказаться от нее), оказался прокальцитонин. В десятках РКИ изучалось влияние того, можно ли сделать результат определения прокальцитонина доступным для широкого использования лечащими врачами или нет. В этих исследованиях оценивалась способность оценки уровня прокальцитонина помочь избежать назначения антибиотиков пациентам без сепсиса или способствовать более раннему прекращению приема антибиотиков у более тяжелых пациентов с сепсисом. Исследования проводились в различных медицинских учреждениях, включая отделение неотложной помощи, стационарные палаты и отделения интенсивной терапии.

Недавний мета-анализ 26 таких исследований показал, что включение прокальцитонина в процесс принятия клинических решений привело к сокращению продолжительности антибиотикотерапии на 25 %, значительному снижению числа нежелательных явлений, связанных с приемом антибиотиков, и не только не увеличило, но и значительно снизило показатели смертности на фоне более коротких курсов антибиотикотерапии [60, 61].

На практике у врачей может возникнуть тенденция игнорировать отрицательные результаты на прокальцитонин как ложные, а положительные использовать для обоснования применения антибиотиков, а потому инфекционисты должны помогать контролировать применение анализа на прокальцитонин. При правильном подходе и использовании в качестве биомаркера, основанного на фактических данных, прокальцитонин может стать полезным инструментом для групп по рациональному использованию антибиотиков, позволяющим убедить врачей в том, что можно прекратить прием антибиотиков на ранней стадии у больных пациентов или полностью отказаться от антибиотиков для менее больных пациентов.

Пациенты, ответившие на начальную эмпирическую терапию улучшением признаков, симптомов или биомаркеров инфекции, должны получать лечение до тех пор, пока не будет получена информация о микроорганизмах, позволяющая сделать терапию более направленной. У пациентов, которые отвечают на терапию, но для которых так и не была установлена микробная этиология (что характерно для легочных, абдоминальных или кожных инфекций), эмпирическая терапия может быть продолжена до завершения определенного курса лечения (подробнее о продолжительности терапии будет сказано далее). Обратите внимание, что в этом случае все еще целесообразно деэскалировать

эмпирическую терапию, прекратив применение препаратов, направленных на высокоустойчивые патогены, если они не выросли в культурах (например, прекратить эмпирическую терапию ванкомицином, если не наблюдалось роста MRSA). Однако если пациент не отвечает на терапию в течение 1–2 дней, может возникнуть необходимость рассмотреть альтернативные терапевтические или диагностические мероприятия даже при отсутствии сведений о микробной этиологии инфекции.

### **8. Если терапия не сработала, то прежде чем предполагать резистентность, подумайте о контроле источников инфекции и альтернативном диагнозе**

Если антимикробная терапия не привела к снижению температурной кривой, лейкоцитоза, отделения гноя, признаков воспаления (*rubor, tumor, dolor, calor*), уровня прокальцитонина и т. д. в течение одного или двух дней, то следует пересмотреть выбранный режим лечения. Хотя лечащий врач сначала, как правило, склонен обвинять антибиотикорезистентность и эскалировать антимикробную терапию, перед этим следует исключить два альтернативных варианта. Один из вариантов — отсутствие надлежащего контроля источника инфекции.

Адекватный контроль за источниками инфекции, например, дренаж гнойного содержимого и удаление инородных материалов или других очагов инфекции, является краеугольным камнем успешного лечения инфекций [62, 64]. Неспособность самостоятельно контролировать источники снижает успешность лечения и повышает смертность независимо от антимикробной терапии [62, 65–75]. Адекватный контроль источников следует всегда рассматривать в случае, если пациент не отвечает на антимикробную терапию. Поиск источника инфекции может потребовать визуализации потенциальных, невидных снаружи очагов инфекции, чтобы оценить успешность дренирования (например, скрытый подкожный абсцесс у пациента, не получающего соответствующую терапию, образование нового абсцесса при лечении внутрибрюшной инфекции, эмпиема у пациента с внутрибольничной пневмонией, невозможность убрать центральный венозный катетер (ЦВК) у пациента с бактериемией или грибковой инфекцией). Расширение спектра антимикробной терапии не приведет к клиническому улучшению без адекватного устранения источника инфекции.

Вторая причина отсутствия адекватного ответа на терапию — это ошибочное объяснение состояния пациента бактериальной инфекцией. Следовательно, у пациентов без ответа на антимикробную терапию помимо контроля источников инфекции следует рассмотреть дифференциальные диагнозы. Распространенные инфекции, такие как внебольничная пневмония и флегмона подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), имеют признаки и симптомы общие с неинфекционными заболеваниями. Например, пациентам часто ошибочно ставят диагноз «флегмона ПЖК», а вместо этого потом выявляются воспалительные заболевания кожи — от венозного стаза и контактного дерматита / аллергических реакций до липоидного некробиоза [76, 77]. Сходным образом, бактериальная пневмония может клинически быть похожа на отек легких, ТЭЛА, биссиноз, аспирационный пневмонит, вирусную пневмонию и т. д.

Другие частые причины лихорадки без ответа на антибиотикотерапию включают лихорадку в ответ на лекарственные препараты (в том числе антибиотики, что может привести к длительным бесполезным курсам антибиотика), онкологические и ревматические заболевания. Таким образом, неуспех антимикробной терапии должен трактоваться как повод для повторного обследования, чтобы убедиться, что у пациента действительно бактериальная инфекция, а не вирусная, или же присутствует неинфекционное заболевание с похожими симптомами.

Суммируя сказанное, если пациент не отвечает на антимикробную терапию в течение 1–2 дней, то перед тем, как эскалировать антимикробную терапию по причине предполагаемой резистентности или инфекций организмами другого царства (например, грибами), следует провести контроль источников инфекции и дифференциальный диагноз.



## **9. Отличайте возникновение новых инфекций от неудачи начальной антимикробной терапии**

За время пребывания в медицинском учреждении пациент может последовательно перенести несколько инфекций. Следовательно, если у пациента наблюдается ответ на начальную терапию, уменьшаются признаки и симптомы инфекции, а затем вновь наблюдается скачок температуры, то его лечение не следует рассматривать как отсутствие ответа на терапию (что рассмотрено в принципе 8). Появление новых признаков, симптомов и биомаркеров инфекционного процесса после разрешения предыдущей инфекции должно вызвать подозрения в новой инфекции, а не рецидиве первоначальной.

В редких случаях возврат симптомов инфекции может объясняться возникновением резистентности к антибиотикам у первоначального возбудителя — такое может наблюдаться у некоторых патогенов, например, из рода *Acinetobacter* [78]. Но в любом случае первоначальной реакцией на инфекцию, возникшую через несколько дней или недель после исходной, должно быть полное повторное обследование пациента на предмет новой инфекции, включая, при необходимости, повторный посев и визуализацию. У таких пациентов, как правило, необходимо расширять терапию, чтобы устранить новых патогенов. У пациентов, которые недавно лечились антибиотиками, выше риск возникновения антибиотикорезистентных патогенов.

При изменении антибактериальной терапии по причине прорывной инфекции или отсутствии ответа на предшествующую терапию рекомендуется менять по одному антибиотику за раз. Такая тактика позволяет определить, какой из новых препаратов будет приводить к улучшению клинической картины в виде симптомов, биомаркеров и признаков инфекции. И на основе этого знания можно будет скорректировать/сузить терапию. Однако у критических пациентов, а в особенности у гемодинамически нестабильных, может потребоваться менять за раз по несколько антибиотиков.

## **10. Продолжительность терапии должна быть научно обоснованной, следует выбрать максимально короткий курс из возможных**

Антибиотики следует назначать только на тот срок, который необходим для оптимального излечения. К сожалению, даже в эпоху доказательной медицины длительность большинства курсов антибиотикотерапии отсылает нас к эпохе Константина Великого, установившего в 321 году длительность недели в семь дней [79]. Это постановление, принятое примерно 1700 лет назад, по-прежнему является основанием для определения длительности курса многих антибиотиков.

К счастью, в последние годы было проведено много клинических исследований, сравнивающих длительные и короткие, не основанные на длительности недели курсы антибиотикотерапии (таблица 1). В каждом из этих исследований короткий курс антибиотиков оказывался столь же эффективным, как и длительный, а в некоторых исследованиях снижался отбор на антибиотикорезистентность [79].

Таблица 1 | Кратковременные курсы насколько же эффективны для большинства инфекций, как и длительные.

Заболевания	Продолжительность коротких курсов (дни)	Продолжительность длинных курсов (дни)	Результат
Обострения хронического бронхита и ХОБЛ	≤5	≥7	Одинаковый
Интраабдоминальная инфекция	4	10	Одинаковый
Нейтропеническая лихорадка	До снижения температуры и стабилизации состояния	До снижения температуры, стабилизации состояния и ликвидации нейтропении	Одинаковый
Хронический остеомиелит	42	84	Одинаковый
Внебольничная пневмония	3-5	7-14	Одинаковый
Внутрибольничная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную)	≤8	10-15	Одинаковый
Пиелонефрит	5-7	10-14	Одинаковый
Инфекции кожи (флегмона, раневые инфекции, большие абсцессы)	5-6	10-14	Одинаковый
Острый бактериальный синусит*	5	10	Одинаковый

\*Большинству пациентов в этой группе не требовалось назначение антибиотиков. Тем не менее, если они назначались, от более длительных курсов не было пользы.

Яркими исключениями среди коротких курсов терапии являются средний отит у детей младше двух лет и терапия стрептококкового фарингита пенициллинами, а не цефалоспоридами [80–82]. В обоих этих случаях частота успешного излечения была ниже при коротких курсах. Причины неэффективности коротких курсов при этих заболеваниях в данной демографической группе не до конца ясны. Основной целью антибиотикотерапии стрептококкового фарингита является профилактика ревматической лихорадки, что требует уничтожения возбудителя. Несмотря на более редкий успех терапии при коротком курсе пенициллинами, частота ревматической лихорадки в этих исследованиях была не выше, чем при стандартном курсе цефалоспоридами. Однако частота ревматической лихорадки невысока сама по себе, и исследования не имели достаточной мощности, чтобы оценить эффективность курсов по этой конечной точке.

Короткие курсы антибиотикотерапии снижают вероятность появления побочных эффектов антибиотиков и оказывают меньшее влияние на микробиом, что позволяет избегать суперинфекций и, возможно, метаболических последствий нарушения микробиома. Этот вопрос сейчас активно изучается [83–85]. Таким образом, уже нет необходимости выбирать длительность курса антибиотиков, опираясь на продолжительность недели. Лечение по возможности следует проводить максимально короткими курсами, что должно быть подтверждено клиническими испытаниями, продемонстрировавшими эквивалентную эффективность коротких и длительных курсов антибиотикотерапии (см. таблицу).

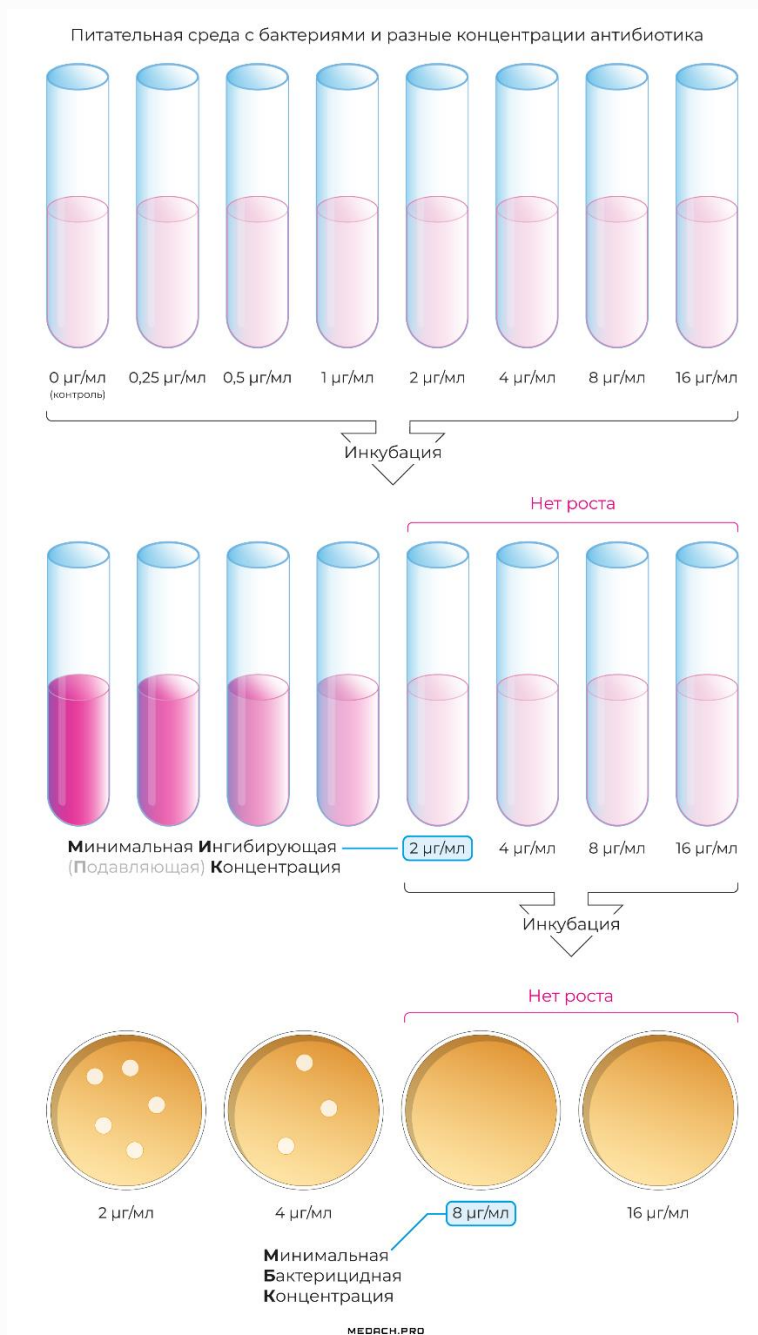
### Противоречивые принципы антибиотикотерапии

#### Широкое непонимание концепции “бактерицидные и бактериостатические антибиотики”

Одну из самых распространенных догм в терапии инфекционных заболеваний представляет собой мнение, что есть «цидные» антибиотики, которые более эффективны, чем «статические». Хотя интуитивно и кажется, что антибиотики, которые быстрее убивают бактерии, должны быть более эффективными, клинические данные не подтверждают это предположение. Более того, существует ряд недоразумений, связанных со значениями «цидный» и «статический».

Эти термины происходят из экспериментов *in vitro*, не имеют под собой клинической базы и не обладают прогностической эффективностью *in vivo*. Вопреки распространенному

убеждению, статические антибиотики тоже могут убивать бактерии, просто для этого требуется их более высокая концентрация. По формальному определению антибиотик называется бактерицидным, если его минимальная бактерицидная концентрация (МБК) в четыре и менее раз выше МПК [86]. В свою очередь, МБК — это та концентрация, при которой антибиотик *in vitro* в специальной среде, определенной концентрации CO<sub>2</sub> и конкретной температуре сокращает плотность бактерий в 1000 раз за 24 часа. МПК — это концентрация, при которой антибиотик за 24 часа подавляет видимый рост.



**Рисунок 1.** Стандартный способ определения МИК и МБК путем серийных разведений и последующего посева на среде без антибиотика.

Таким образом, антибиотики, которые уменьшают плотность культуры в 1000 раз и более при концентрации выше МПК в восемь раз, или в 500 раз при концентрации в четыре раза выше МПК, будут считаться статическими, даже если они явно убивают бактерии. Все доступные сейчас антибиотики, которые считаются статическими, на самом деле убивают бактерии *in vitro*, просто с большим значением МБК/МПК, чем у цидных.

Поскольку эти определения антибиотиков основаны на экспериментах *in vitro*, а не на клинических данных, становится очевидно, что нет никаких клинических доказательств преимущества бактерицидных антибиотиков над бактериостатическими. В одном систематическом обзоре описано 56 РКИ, опубликованных с 1986 года, сравнивающих эффективность статических и цидных антибиотиков в лечении инвазивной бактериальной инфекции [87]. 49 исследований не выявили существенной разницы между эффективностью статических и цидных антибиотиков, в том числе у тяжело больных пациентов с высоколетальными инфекциями, такими как брюшной тиф, тяжелая пневмония, тяжелый сепсис и т. д.

При этом исследования, в которых была обнаружена разница по клинической эффективности антибиотиков, опровергают устоявшееся мнение, что бактерицидные антибиотики более эффективны. Так, в шести исследованиях статический антибиотик линезолид оказался эффективнее бактерицидных ванкомицина и цефалоспоринов [87]. И напротив, только одно исследование показало, что бактерицидный антибиотик был эффективнее статического. В этом исследовании сравнивались тигециклин и имипенем для лечения ИВЛ-ассоциированной пневмонии (тигециклин оказался слабее) [88]. Однако последующий фарманализ показал, что там использовалась слишком низкая доза тигециклина, в результате чего не достигалась нужная для конкретной инфекции концентрация препарата в тканях [89]. Когда было проведено следующее испытание с двукратно большей дозой тигециклина, он имел эффективность, сходную с эффективностью имипенема в одинаковых условиях [90].

Аналогичные выводы были сделаны из исследований, сравнивающих между собой быстроубивающие бактерицидные антибиотики, и бактерицидные антибиотики, убивающие бактерий медленнее. Несмотря на то, что даптомицин представляет собой один из самых быстрых бактерицидных антибиотиков, при лечении стафилококковой бактериемии или правостороннего эндокардита он был в той же степени эффективен, как и более медленный ванкомицин.

Также известен синергизм при добавлении аминогликозидов к бета-лактамам, который проявляется в заметном ускорении гибели стафилококков и более быстром лечении бактериемии [92–94]. Однако метаанализ нескольких исследований по сравнению монотерапии бета-лактамами и комбинированной терапии бета-лактамами с аминогликозидами не выявил разницы между группами по клинической картине и смертности, однако добавление аминогликозидов повышало риск нефротоксичности [94]. Таким образом, более высокая скорость уничтожения бактерий не приводит к лучшим клиническим результатам. Тем не менее, добавление аминогликозидов на несколько дней — максимально коротким курсом, чтобы не повышать риск нефротоксичности, — может быть рациональным подходом для лечения пациентов с устойчивой стафилококковой бактериемией.

Последний водораздел между статическими и цидными антибиотиками лежит в области лечения бактериального эндокардита. В 1950-х годах в Финляндии обнаружили, что бактериостатические антибиотики, включая многие макролиды и тетрациклины, приводили к более плохим исходам при лечении эндокардита [95, 96]. Также в нескольких исследованиях на кроликах подтвердилась более низкая успешность при лечении стафилококкового эндокардита аортального клапана клиндамицином [97]. Эти исследования легли в основу убеждения, что бактериостатические антибиотики менее эффективны при лечении эндокардитов.

Однако у подобных выводов есть ряд проблем. Тетрациклины и макролиды создают очень низкие концентрации в крови. Следовательно, эти препараты не являются предпочтительными для лечения тяжелых инфекций крови уже исходя из фармакологических соображений (низкие концентрации в крови), которые никак не связаны с тем, как быстро антибиотик убивает бактерии. Кроме того, клиндамицин является статическим для анаэробов, но практически бактерицидным в отношении

стафилококков [98]. И если уж клиндамицин оказался плохим выбором для лечения инфекционного эндокардита, то это камень в огород бактерицидных антибиотиков.

И напротив, бактериостатический линезолид, создающий хорошие концентрации в кровотоке, в ряде опубликованных серий клинических случаев приводил к более успешному лечению эндокардита, хотя РКИ на эту тему пока отсутствуют [99–101]. И наконец, описано, что быстроубивающий бактерицидный антибиотик даптомицин слишком часто приводил к неудаче при лечении пациентов с левосторонним эндокардитом [102].

Таким образом, не существует доказательств, что бактерицидные антибиотики сами по себе более эффективны чем бактериостатические. Большинство исследований, сравнивающих между собой бактерицидные и бактериостатические антибиотики при лечении различных инфекций не обнаружили разницы в клинических исходах или смертности. В тех случаях, когда в таких исследованиях разница выявлялась, то данные, как правило, были на стороне бактериостатических антибиотиков. А когда худшие результаты оказывались при применении бактериостатических средств, то причина была в выборе неадекватной дозы и/или отсутствии необходимых концентраций в месте инфекции, а не в скорости уничтожения микробов. Таким образом, для прогнозирования клинической эффективности антимикробной терапии более важными являются фармакокинетические и фармакодинамические принципы и достижение адекватной концентрации препарата в месте инфекции, а не то, является ли антибиотик цидным или статическим.

### **Комбинирование: Хороший, Плохой, Злой**

Целесообразность комбинированной антибиотикотерапии во многом зависит от поставленной цели. Есть ряд общепринятых условий, при которых выбранная с умом комбинированная терапия является целесообразной и рациональной («хороший»). В других условиях комбинирование антибиотиков будет нерациональным и опасным («плохой»). И наконец, в определенных ситуациях есть исключительно теоретические, но не подтвержденные основания для использования комбинированной терапии, что ставит перед врачом сложный вопрос, стоит ли применять сразу несколько препаратов («Злой»).

### **Хороший**

Существует три общепринятые ситуации, в которых комбинированная антимикробная терапия может оказаться полезной. Первая — при эмпирической терапии, когда одного антибиотика не хватает, чтобы покрыть весь спектр потенциальных возбудителей. Вторая — с целью снижения вероятности отбора резистентных штаммов. Третья — редкие ситуации, когда известно, что назначение двух препаратов против конкретного микроорганизма приводит к лучшим клиническим исходам, чем при использовании одного.

#### ***Хороший, ситуация 1: расширение спектра при эмпирической терапии.***

Многие серьезные инфекции могут потребовать эмпирического назначения более одного противомикробного препарата для охвата всего спектра потенциальных возбудителей. Например, при лечении внебольничной пневмонии к бета-лактамам добавляется второй антибиотик (макролид или доксициклин), чтобы охватить всех атипичных возбудителей, против которых бета-лактамы неэффективны. При прояснении этиологии эмпирическая терапия может быть сужена до прицельной.

Внутрибрюшные инфекции по умолчанию полимикробны, и вызываются как аэробной, так и анаэробной микробиотой кишечника. Препараты, которые хорошо убивают аэробов и факультативных анаэробов (например, цефалоспорины), могут не иметь нужной активности против облигатных анаэробов, как в случае метронидазола. Следовательно,

для лечения внутрибрюшных инфекций рациональна комбинированная терапия, хотя есть ряд препаратов с достаточно широким спектром, чтобы их можно было назначать в режиме монотерапии (например, пиперациллин + тазобактам, карбапенемы).

Широта охвата эмпирической терапии зависит от распространенности резистентных штаммов в регионе и медучреждении. Для лечения типичной внутрибольничной пневмонии у пациента, не получавшего ранее антибиотиков, скорее всего будет достаточным назначение пиперациллина + тазобактама или меропенема, так как они охватывают большинство грамотрицательных патогенов. В большинстве подобных случаев нет необходимости в использовании более одного антибиотика. И напротив, в отделении интенсивной терапии или же в палатах, где большинство возбудителей резистентны к этим бета-лактамам, эмпирическую терапию рационально начинать с двух антибиотиков, полагаясь на то, что хотя бы один из них окажется эффективным. Такую тактику обычно называют двойной антиграмотрицательной терапией (double gram-negative coverage). Использование двух препаратов в эмпирической терапии также может быть рационально для пациента с анамнезом недавнего (до 90 дней) применения антибиотиков широкого спектра, или если известно о наличии у него резистентных патогенов.

Если эмпирическая терапия несколькими антибиотиками обоснована риском резистентных грамотрицательных палочек, то важно обеспечивать соответствующее перекрытие их спектров. Часто используемая комбинация — цефалоспорин (например, цефтазидим или цефепим) и фторхинолон. Но, к сожалению, бактерии, резистентные к третьему и четвертому поколению цефалоспоринов, часто резистентны и к фторхинолонам. А значит, добавление фторхинолона к цефалоспорином последних поколений не будет особо выигрышной тактикой. При назначении эмпирической терапии двумя антибиотиками с целью полного охвата потенциальных возбудителей важно убедиться, что хотя бы один из них сможет попасть в цель, а значит выбор второго антибиотика должен быть продиктован местной антибиотикограммой. В целом, аминогликозидный антибиотик имеет меньшее перекрытие спектра с бета-лактамами, чем фторхинолоны, а значит, будет повышаться вероятность того, что из назначенных антибиотиков хотя бы один будет активен.

При назначении нескольких антибиотиков надо всегда рассчитывать, что как только станет известна этиология, то врач должен проводить деэскалацию путем сокращения числа антибиотиков до одного активного. Увы, на практике врачи часто продолжают эмпирическую терапию несколькими препаратами даже после выявления возбудителя и появления возможности для деэскалации. Такое происходит потому, что врач или забывает о том, что пациент получает несколько антибиотиков, или же потому, что он боится «раскачивать лодку» и отменять лишние антибиотики, так как состояние пациента улучшается на фоне начальной терапии. В любом случае роль эксперта по инфекционной терапии заключается в том, чтобы предложить деэскалацию. Продолжение приема нескольких препаратов в таких условиях, во-первых, подвергает пациента необоснованному риску побочных эффектов, а во-вторых — наносит вред пациенту и обществу вследствие отбора резистентных штаммов из-за избыточного применения антибиотиков.

Есть один конкретный сценарий, когда лечащий врач может сделать сознательный выбор в пользу продолжения применения двух препаратов даже после выявления возбудителя — когда возбудителем является синегнойная палочка. Но, как будет изложено далее, такая практика в целом тоже нецелесообразна.

### ***Хороший, ситуация 2: профилактика возникновения резистентности***

Весьма необычной инфекцией является туберкулез: возбудитель не имеет природного резервуара, обнаруживается только у млекопитающих (и особенно у человека), крайне медленно размножается и большую часть жизни *in vivo* проводит в неделящемся персистирующем состоянии, что делает его невидимым для большинства антибиотиков.

Микобактерии туберкулеза также могут достигать высокой плотности (особенно в кавернах), в результате чего спонтанные мутации способны привести к резистентности к терапии. Следовательно, при лечении туберкулеза требуется комбинированная терапия, причем не столько в качестве адекватной стартовой терапии, сколько для профилактики отбора резистентных штаммов. Активный туберкулез служит классическим примером среди бактерий, когда использование комбинированной терапии предотвращает возникновение резистентности, которая могла бы стать причиной неудачного лечения.

Другую категорию заболеваний, где комбинированная терапия направлена на профилактику резистентности, представляют собой вирусные инфекции. Классическими примерами являются ВИЧ и гепатит С. Возникновение резистентности при таких инфекциях крайне опасно и может привести к летальному исходу на фоне лечения.

Однако, как будет показано далее, вопрос о том, предотвращает ли комбинированная терапия возникновение резистентности среди типичных пиогенных бактериальных инфекций, остается неясным. Туберкулез, ВИЧ и гепатит С служат примерами инфекций, у которых патогены не являются частью нормальной микробиоты, не имеют природного резервуара и часто формируют резистентность на фоне терапии. Эти факторы сильно отличают их от классических бактериальных гнойных инфекций. Далее будет рассмотрено, почему экстраполировать тактику комбинированной терапии ВИЧ, гепатита С и туберкулеза для профилактики возникновения резистентности среди типичных бактериальных возбудителей определено небезопасно.

### ***Хороший, ситуация 3: улучшение лечения.***

Есть всего несколько бактериальных инфекций, при которых использование комбинированной терапии (когда сразу несколько препаратов активны против возбудителя) может быть клинически более эффективным, чем применение одного антибиотика. В этих ситуациях бактерии можно разделить на две группы: медленноделящиеся бактерии, часто внутриклеточные, и быстроделящиеся с выделением экзотоксинов, разрушающих ткани. Комбинированная терапия также часто используется для повышения эффективности лечения эукариотических инфекций, особенно против микроорганизмов с несколькими фазами жизненного цикла.

#### *Медленно делящиеся/нереплицирующиеся персистирующие возбудители.*

Одним из типов бактериальных инфекций, при которых комбинированная терапия будет более эффективна, являются инфекции нереплицирующимися персистирующими микроорганизмами. Такие бактерии замедляют метаболическую активность, перестают экспрессировать мишени для антибиотиков и становятся для них невидимыми [103–105]. Классический пример — снова туберкулез. Рифампицин и пиперазид убивают неделящиеся персистирующие микобактерии более эффективно, чем другие антибиотики. Поэтому их добавление в схему терапии позволяет сократить курс лечения активного туберкулеза с нескольких лет до шести месяцев [106, 107]. Таким образом, комбинированная терапия несет такие три преимущества: повышение вероятности эффективности эмпирической терапии, профилактика отбора резистентных штаммов, повышение качества лечения и сокращение длительности терапии.

Сходным образом, высокую частоту рецидива после начальной терапии имеет хронический остеомиелит. Многочисленные РКИ и наблюдательные исследования показали, что добавление рифампицина к основной терапии снижает частоту поздних рецидивов инфекций костей и суставных протезов [41, 108].

Еще один пример ситуации, при которой комбинированная терапия приводит к более благоприятным результатам — это лечение эндокардита, вызванного устойчивыми, медленно делящимися бактериями, включая энтерококки и пенициллинрезистентные стрептококки. В таких ситуациях лучшие показатели лечения и выживаемости

достигаются путем добавления к пенициллину/ампициллину гентамицина, а в последнее время — и цефтриаксона [109].

Комбинированная терапия также приводит к более эффективному лечению бруцеллеза, инфекции медленно делящейся внутриклеточной бактерией, так как монотерапия не способна эффективно уничтожить возбудителя [110]. Еще один атипичный внутриклеточный патоген, при лечении которого комбинированная терапия дает лучшие результаты, — это *Coxiella burnetii* [111]. Добавление гидроксихлорохина к антибиотикотерапии улучшает излечение от инфекции *Coxiella* за счет специфического физиологического механизма. Гидроксихлорохин подщелачивает содержимое фаголизосом, в которых скрывается *Coxiella*, делая ее более восприимчивой к антибиотикам, которым она в противном случае не поддавалась бы. Без этой вспомогательной терапии pH в фаголизосоме остается очень кислым, что снижает активность антибиотиков.

#### *Некротизирующие инфекции с выделением экзотоксина.*

Противоположную ситуацию, при которой комбинированная терапия может быть эффективной, представляют собой экзотоксин-обусловленные, экстремально быстрые, деструктивные и агрессивные инфекции: например, некротизирующий фасциит, вызванный продуцирующими экзотоксин стрептококками, или некроз тканей, индуцированный клостридиями. Так как клиндамицин и линезолид замедляют синтез белка у бактерий, это является теоретическим обоснованием добавления их к основной терапии. А значит, эти антибиотики смогут снизить продукцию экзотоксина даже тогда, когда бактерии еще не убиты. Это подтвердилось в нескольких доклинических и клинических исследованиях некротизирующего фасциита, где добавление ингибиторов синтеза белка к основной терапии привело к повышению выживаемости пациентов [112–115].

Однако ни инфекции медленно делящимися бактериями, ни инфекции бактериями, продуцирующими экзотоксины, не отражают патогенез большинства классических бактериальных инфекций. Положительные результаты комбинированной терапии этих заболеваний не всегда безопасно переносить в тактику лечения обычных гнойных инфекций.

#### *Эукариотические инфекции*

В отличие от бактериальных, есть много примеров эукариотических инфекций, при которых полезен эффект комбинированной терапии. Одним из таких примеров является криптококковый менингит, для которого в РКИ было показано, что добавление 5-фторурацила к амфотерицину приводило к лучшим клиническим результатам, чем терапия только амфотерицином [116, 117].

Двухкомпонентная терапия некоторых протозойных инфекций необходима в том случае, если два препарата убивают микроорганизм на разных стадиях жизненного цикла. Например, для усиления терапии малярии, вызванной *Plasmodium vivax* или *Plasmodium ovale* принято добавлять примахин, так как он убивает печеночные (доэритроцитарные) гипнозоиты, которые не получается уничтожить классическими противомаларийными препаратами. Без уничтожения гипнозоитов будут происходить рецидивы малярии. Сходным образом, острый амебидный колит можно лечить только метронидазолом, но после метронидазола надо провести терапию препаратами, убивающими метаболически неактивные и нечувствительные к метронидазолу цисты в просвете кишечника (например, йодохинол или паромомицин, *называемые в англоязычной литературе lumincidal agents*, — прим. перев.).

Другим примером комбинированной терапии паразитарных инвазий является добавление доксициклина к антигельминтной терапии нематод. Патогенные нематоды могут иметь бактерий-комменсалов, таких как вольбахии, которые критически важны для



выживаемости и фертильности нематод. В нескольких исследованиях было показано, что добавление антибиотиков, таких как тетрациклины или рифампицин, усиливает действие препаратов против взрослых филярий (ивермектин, альбендазол) [118, 119].

И последним примером противопаразитарной терапии двумя препаратами будет лечение нейроцистицеркоза. В рамках РКИ комбинированная терапия альбендазолом и празиквантелом приводила к более благоприятным исходам терапии у пациентов с двумя и более очагами нейроцистицеркоза [120, 121]. Такая комбинация обеспечивает двойной механизм действия. Также существует фармакокинетическое взаимодействие, которое приводит к более высоким концентрациям одного из препаратов [122], — наподобие того, как ритонавир повышает концентрацию ингибиторов протеазы ВИЧ. Здесь такой эффект полезен тем, что повышается доля вещества, проходящего ГЭБ и в цисты, то есть происходит проникновение сразу через два барьера.

### **Плохой: избыточная терапия типичных бактериальных инфекций**

В отличие от предыдущих примеров, очень мало данных говорят в пользу применения двух и более антибиотиков для лечения острых гнойных инфекций. При большинстве бактериальных пиогенных инфекций все бактериальные клетки находятся в фазе планктонного роста, а не в разных фазах жизненного цикла. У бактерий нет комменсалов, которых бы следовало дополнительно убивать, и с точки зрения фармакологии и противомикробной активности антибиотики здесь демонстрируют достаточную эффективность. Следовательно, нет ни одной рациональной причины для использования двух антибиотиков против одного организма.

В этом отношении наиболее изученным микроорганизмом является синегнойная палочка. Были проведены десятки клинических исследований, включая РКИ, с целью определить, предпочтительнее ли назначение двух антибиотиков против *P. aeruginosa* по сравнению с монотерапией. Но даже спустя десятилетия, в которые были проведены десятки исследований, так и не появилось убедительных данных о том, что комбинированная терапия приводит к лучшим результатам [123]. Аналогично, два недавних РКИ [124, 125] не показали пользы от комбинированной терапии при лечении инфекции карбапенем-резистентной *Acinetobacter*.

Также в РКИ и метаанализах не было получено доказательств преимущества комбинированной терапии при лечении тяжелых инфекций и сепсиса [123, 126, 127]. Более того, комбинированная терапия двумя антибиотиками с большей вероятностью будет вызвать побочные эффекты и спровоцировать отбор по резистентности одновременно к двум препаратам как в микробиоме пациента, так и в окружающей среде. Следовательно, за пределами строго оговоренных ситуаций, описанных выше, не существует данных в пользу рутинного использования комбинированной терапии двумя препаратами для лечения острых бактериальных инфекций.

### **Злой: неполные данные и споры о наибольшей эффективности комбинированной терапии некоторых инфекций**

Единственная острая гнойная инфекция, при которой, согласно имеющимся данным, использование двух антибиотиков может привести к лучшим клиническим результатам, это бактериемия *Klebsiella pneumoniae*. Однако данные за такую тактику смешанные и низкого качества. В двух ретроспективных сериях случаев у пациентов с бактериемией клебсиеллами использование бета-лактамов вместе с аминогликозидами чаще давало ответ на лечение и повышало выживаемость по сравнению с монотерапией [128, 129]. Аналогично, в более свежих ретроспективных сериях случаев, у пациентов с бактериемией карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* (CRKP) комбинированная терапия повышала выживаемость по сравнению с монотерапией, даже несмотря на то, что тот антибиотик, который использовался в монотерапии, был эффективен против CRKP *in vitro* [130–132]. Однако эти данные все еще ретроспективные, а в качестве монотерапии

против CRKP использовались колистин и тигециклин, которые сами по себе не являются лучшими препаратами [133, 134]. В итоге получается, что эти данные спорные и нам требуются уточняющие исследования для выяснения эффективности двойной терапии против бактериемии, вызванной родом *Klebsiella*.

Основной причиной комбинированной терапии в последние годы являются грибковые инфекции, которые лечатся сложнее, чем типичные бактериальные инфекции. РКИ, демонстрирующие превосходство комбинированной терапии при инвазивных грибковых инфекциях, за исключением криптококкового менингита, отсутствуют. В случае кандидемии существует РКИ, в котором сравнивали комбинацию флуконазола с амфотерицином против монотерапии флуконазолом [135]. Это исследование не выявило существенной разницы в клиническом исходе или смертности между комбинированной терапией и монотерапией, хотя в ходе *post hoc* анализа выяснилось, что пациенты со средней степенью тяжести заболевания могли получить пользу от комбинированной терапии [135].

Также предметом исследования эффективности комбинированной терапии был инвазивный аспергиллез. Опираясь на доклинические данные и результаты нескольких ретроспективных исследований эффективности комбинированной терапии, Marr с соавт. [136] рандомизировали пациентов с вероятным или подтвержденным инвазивным аспергиллезом на фоне гематоонкологических заболеваний на группы с терапией вориконазол + плацебо и вориконазол + анидулафунгин. Исследование выявило тенденцию к улучшению исходов и выживаемости в группе комбинированной терапии ( $P = 0,08$ ). В *post hoc* анализе у пациентов с положительным результатом на галактоманнан и, следовательно, подтвержденным инвазивным аспергиллезом преимущество комбинированной терапии относительно выживаемости достигло статистической значимости ( $P = 0,04$ ). Сомневающиеся в эффективности комбинированной терапии предпочли интерпретировать результаты как отрицательные и не рекомендовать ее в данной ситуации. Сторонники комбинированной терапии указывают на практически полное отсутствие статистических данных по первичной конечной точке, которые бы хорошо расходились с кривой выживаемости Каплана — Мейера, а также статистически значимое различие в группе галактоманнан-положительных пациентов. Кроме того, не было отмечено явного уменьшения токсичности при использовании комбинированной терапии. Таким образом, эти результаты можно трактовать двояко. Ясно лишь то, что любое преимущество двойной терапии инвазивного аспергиллеза является скорее инкрементным, чем трансформационным (*то есть незначительным, — прим. перев.*).

### Противоречия в вопросах профилактики резистентности

Другой спорной областью в отношении комбинированной терапии, о которой говорилось ранее, является потенциальное снижение риска возникновения резистентности среди типичных гнойных бактериальных инфекций. За такой подход выступают некоторые эксперты, опираясь на данные моделирования *in vitro* и доклинических исследований на животных, а также экстраполируя практику лечения туберкулеза [137, 138]. Ясно, что *in vitro* в присутствии двух антибиотиков у бактерий будет подавляться возникновение устойчивых субпопуляций, и таким образом комбинированная терапия будет препятствовать формированию резистентности среди бактерий.

Но влияние комбинированной антимикробной терапии на окружающую среду остается непонятным. Можно предположить, что лечение двумя антибиотиками для предотвращения появления устойчивости среди типичных бактериальных патогенов будет сродни пирровой победе — в краткосрочной перспективе будет снижаться устойчивость в месте инфекции, но при этом будет происходить отбор в микробиоме и окружающей среде сразу к двум антибиотикам, а не к одному, что в долгосрочной перспективе приведет к утрате эффективности обоих препаратов. Как уже было сказано, такая проблема не применима к туберкулезу, ВИЧ и гепатиту С, так как они не являются частью нормального микробиома и не имеют экологического резервуара. Клинические

данные, которые помогли бы в решении этой проблемы, пока отсутствуют, а потому ситуация остается предметом споров.

### **Заключение**

Антибиотики — чудодейственные препараты, в корне изменившие медицинскую практику. Однако их невероятная способность по излечению от инфекций недолговечна. Чем больше мы их используем, тем быстрее теряем. Способность микроорганизмов вертикально и горизонтально передавать факторы резистентности к антибиотикам приводит к тому, что риск развития устойчивости становится общим для всех. Когда кто-то из нас использует антибиотик, это влияет на будущую способность этого препарата быть доступным в качестве эффективного лечения для остальных. Никто не имеет права растрачивать такое общественное благо.

Один из основоположников антиинфекционной химиотерапии, доктор Уолш Макдермотт, писал: «Не будет лишним сказать, что внедрение [антибиотиков] стало в XX веке движущей силой перемен такого же общественного масштаба, как модификация парового двигателя Джеймсом Уаттом в XVIII веке. В то время можно было почувствовать, как пересекается исторический рубеж. В один день мы не могли спасти жизни или практически не спасали; на следующий день мы могли это делать сразу по широкому спектру заболеваний. Это было потрясающее обретение силы». Эксперты, прошедшие обучение в области инфекционных болезней, несут бремя необходимости быть на передовой в этой борьбе за исцеление и лечение, одновременно сохраняя эту потрясающую силу и одновременно предотвращая разрушение микробиома.