

ЭТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕЗЕРВА

С. К. Яровой ✉

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина, г. Москва, Россия

В статье разъяснено понятие антибактериального препарата резерва. Показано, что принадлежность лекарственного средства к этой группе определяется исключительно его фармакологическими свойствами — клинически значимой (достаточной для эмпирического применения) активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* или нозокомиальных (метициллинрезистентных) штаммов *Staphylococcus aureus*. Это позволяет выделить две категории резервных антибиотиков — соответственно «антиграмотрицательные» и «антиграмположительные». Приведен исчерпывающий перечень препаратов, входящих в каждую из групп и представленных на отечественном рынке. При этом лекарственные средства, отвечающие требованиям включения одновременно в обе группы, отсутствуют. Всесторонне проанализированы возможные конфликтные ситуации, возникающие при клиническом применении антибактериальных препаратов резерва. В их основе лежит расхождение интересов пациента и его представителей, лечащего врача, администрации клиники, больничного эпидемиолога и производителей дженериков препаратов резерва. Экономические и общеприродные (селекция лекарственноустойчивых штаммов при чрезмерно широком применении) аргументы нередко входят в противоречия с аспектами юридическими (следование клиническим рекомендациям) и нравственно-этическими (независимость качества помощи от прогноза пациента). Рассмотрена позиция Законодателя, касающаяся изучаемого вопроса. Несовершенство нормативной базы и недостаточная юридическая защищенность врача делает возможным разрешение конфликтов лишь путем уступок и договоренностей, в том числе и за счет назначения резервных антибиотиков по условно «социальным» показаниям.

Ключевые слова: противомикробная терапия, антибиотики резерва, селекция полирезистентных штаммов

✉ **Для корреспонденции:** Сергей Константинович Яровой
ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 4, Москва, 105425, Россия; yarovoy.sk@yandex.ru

Статья поступила: 19.02.2024 **Статья принята к печати:** 29.02.2024 **Опубликована онлайн:** 16.03.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.003

ETHICAL AND LEGAL ASPECTS OF ADMINISTRATION OF ANTIBACTERIAL RESERVE PREPARATIONS

Yarovoy SK ✉

Research Institution of Urology and Interventional Radiology named after Lopatkin NA, Moscow, Russia

The article explains what an antibacterial reserve preparation means. It has been shown that the drug belonging to the group is determined by its pharmacological properties only such as a clinically significant (sufficient for empirical application) activity in relation to *Pseudomonas aeruginosa* or nosocomial (methicillin-resistant) strains of *Staphylococcus aureus*. It allows to differentiate between two categories of reserve antibiotics, which exert an anti-Gram-negative and anti-Gram-positive activity. There is an exhaustive list of preparations included into each group and available in the Russian market. Meanwhile, no drugs that correspond to inclusion requirements for both groups are available. Possible conflicts that occur during clinical application of antibacterial reserve drugs are comprehensively analyzed. It is based on divergence of interests of a patient and the patient's representatives, treating physician, management of the clinic, hospital epidemiologists and manufacturers of reserve generics. Economic and general biological (selection of drug-resistant strains in extensively wide application) arguments commonly contradict the legal (compliance with clinical recommendations), moral and ethical (independence of aid quality from the patient's prognosis) standards. The Legislator's position in relation to the issue has been reviewed. Imperfect regularity framework and insufficient legal safety of a doctor make it possible to resolve conflicts through concessions and agreements including reserve antibiotics prescribed as per conditionally social indications.

Keywords: antimicrobial therapy, reserve antibiotics, selection of polyresistant strains

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey K. Yarovoy
3rd Parkovaya Str., 51/4, Moscow, 105425, Russia; yarovoy.sk@yandex.ru

Received: 19.02.2024 **Accepted:** 29.02.2024 **Published online:** 16.03.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.003

ПОНЯТИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА РЕЗЕРВА

Формулировка «антибактериальный препарат резерва» в реальной клинической практике подчас трактуется очень широко и расплывчато. Иногда новые и высокоэффективные, следовательно, недешевые антибактериальные средства администрацией клиник рассматриваются как резервные, чтобы ограничить их широкое применение. Нередко под резервными подразумевают вообще дорогостоящие лекарственные средства.

Однако здесь сразу появляются логические неувязки. Если принадлежность лекарственного средства к группе

резерва определяется его стоимостью, то каково ее пороговое значение, превышение которого превращает препарат из базового в резервный. Конкретных цифр никто и никогда не называл и вряд ли назовет. Так как на современном фармацевтическом рынке представлена масса дженериков противомикробных препаратов, в том числе и очень дешевых. Может получиться, что лекарственные средства с одним действующим веществом, но разных производителей, заявивших разную цену на свой товар, одновременно присутствуют в числе базовых и резервных препаратов. Получается, что административная привязка статуса антибиотика к его цене ошибочна.

С точки зрения клинической фармакологии, антибиотиками резерва считаются те средства, которые остаются в резерве на случай устойчивости возбудителя к базовым препаратам. Отсюда следует, что принадлежность препарата к группе резерва определяется особенностями его противомикробной активности, а именно способностью подавлять штаммы возбудителей с наличием приобретенной резистентности к лекарственным средствам. Ни «широта» спектра, ни тем более стоимость препарата никакой роли не играют.

На рынке имеется целый ряд антибактериальных средств с расширенным спектром противомикробной активности, имеющих достаточно высокую стоимость, но не способных подавлять нозокомиальные штаммы. Следовательно, относящихся к базовым, а не резервным. Это не показатель низкого качества, а заложенные еще на этапе разработки свойства конкретного препарата. Классический пример — фторхинолоны IV поколения (антианаэробные). У них исходно очень значительный спектр противомикробной активности, свойственный всей фармакологической группе, дополнительно расширен в сторону *S. pneumoniae* и *B. fragilis* [1]. За такое расширение производители назначают повышенную цену, вполне соизмеримую с антисинегнойными цефалоспоридами и недорогими дженериками карбапенемов. Однако от того фторхинолоны, даже новейшие, IV поколения, не превратились из базовых препаратов в резервные.

Конспективно отметим ключевую особенность антибактериальных препаратов резерва.

Препарат резерва разработан для подавления микроорганизмов с высокой устойчивостью к противомикробным средствам — госпитальным или нозокомиальным штаммам. Существуют всего две категории препаратов резерва — антиграмположительные и антиграмотрицательные. Фактическая принадлежность препарата к группе резерва определяется по формальным признакам.

Средства антиграмположительного резерва должны подавлять метициллин (оксациллин, цефокситин) резистентные штаммы стафилококка (MRSA и MRSE). Это ванкомицин, цефтаролин, линезолид, тигециклин, даптомицин.

Средства антиграмотрицательного резерва должны быть активны в отношении синегнойной палочки (*P. aeruginosa*). Это антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефтазидим/авибактам), антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), амикацин, антисинегнойные карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем).

Вышеуказанная активность подразумевается клинически значимой и достаточно высокой для применения в эмпирическом режиме.

Один и тот же препарат может обладать разным статусом в отношении разных групп возбудителей. Кроме того, нередки ситуации, когда одно из свойств лекарственного средства не имеет применения в клинической практике. Например, карбапенемы не используются для терапии грамположительных инфекционных процессов, хотя у них имеется клинически значимая антиграмположительная активность против диких штаммов *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕЗЕРВА

С момента своего появления и вплоть до настоящего времени антибактериальные препараты резерва являются предметом бесконечных споров, разногласий и конфликтов. Это связано с тем, что на их применении пересекаются интересы минимум пяти сторон. А полностью совпасть они не могут ни при каких обстоятельствах.

1. Пациент, который с юридической точки зрения выступает в качестве заказчика и потребителя медицинской услуги, заинтересован в наибольшей эффективности терапии «здесь, сейчас и любыми доступными средствами». Экономическая сторона вопроса и риск селекции госпитальных штаммов ему глубоко безразличны. Равно как и следование профильным Клиническим рекомендациям, но строго до момента появления осложнений или побочных действий назначенных препаратов, т.е. до реализации любых рисков.

Отсюда следует, что пациент, а также его родственники/представители будут настаивать на скорейшем использовании препаратов резерва, которые кажутся ему более эффективными по сравнению с базовыми, так как способны подавлять не только дикие, но и госпитальные штаммы возбудителей, в противоположность препаратам базовым, активным исключительно против диких штаммов.

Ситуация усугубляется Постановлением Пленума Верховного Суда № 1 от 26.01.2010, в котором фактически отменен принцип презумпции невиновности медицинской организации в отношении дел медицинского профиля [2]. В результате любой дееспособный человек может писать бессмыслицу в духе «результат лечения моего престарелого родственника меня не удовлетворяет, потому что раньше он был физически крепок и себя обслуживал, а сейчас, после инсульта, даже не понимает, зачем себя обслуживать; считаю, что лечение назначено несвоевременно и недословно соответствует Клиническим рекомендациям, что послужило причиной неудачи; прошу привлечь к ответственности xxx и выплатить мне xxx руб. в счет погашения морального ущерба». И доказывать ничего из этого ему, согласно действующему законодательству, не нужно.

Причем мнение самого «престарелого родственника», перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения, но *de ure* не лишено дееспособности, даже никто не спрашивал. Для инициации проверки надзорными инстанциями достаточно взгляда со стороны и жалобы с фантастическим содержанием.

2. Положение лечащего врача напрямую зависит от удовлетворенности его пациентов. Именно его пациентов. Состояние других пациентов, а также эпидемиологическое благополучие стационара для него второстепенны. На словах все это, несомненно, важно. Но не определяет в его жизни ровным счетом ничего. За появление в клинике карбапенемрезистентной *Klebsiella spp.* конкретному палатному врачу счет не предъявят. А недовольный пациент или родственники его напишут жалобу, суть которой в неиспользовании или несвоевременном (по оценке пациента) использовании всех доступных средств. И контролирующие организации факт «недостаточно активной терапии» также вряд ли проигнорируют.

Есть довольно распространенная, особенно в среде администраторов и юристов, установка, что правильно выбранная терапия должна в полной мере соответствовать действующей нормативной базе. Вся шаткость этой

позиции состоит в том, что нормативная база в приказном порядке терапию обычно не определяет. Там жестко прописаны лишь регламенты и ограничения, но не побудительные команды. Тем медицинская нормативная база и отличается от воинского устава.

Все побудительные указания, касающиеся непосредственно лекарственной терапии пациента, оформлены как «Рекомендации», которые в дословном понимании этого термина необязательны к исполнению. Очевидно, чтобы минимизировать ответственность их разработчиков. Дословное следование профильным Рекомендациям, утвержденным приказом Минздрава России, или программе СКАТ [3] не гарантирует юридическую безопасность лечащего врача при претензиях в случае неудачного лечения. В отличие от военнослужащего, врач отвечает за результат своих действий, а не за формальное следование букве закона вне зависимости от последствий. А если посмотреть глубже, то ответственность возлагается даже не за назначение какого-либо лекарственного средства, что является осмысленным действием врача, а за клинический эффект препарата, который можно попытаться предсказать, но нельзя сотворить! Эффект препарата — явление природы.

Таким образом, лечащий врач будет выступать за скорейшее назначение антибактериальных препаратов резерва, играя громкими определениями «новейший», «высокоэффективный» и т.д., особенно если пациент или его родственники склонны к сутяжничеству.

3. Эпидемиолог заинтересован в контроле над нозокомиальными штаммами возбудителей и отсутствии смертей от внутрибольничной инфекции. Прогноз конкретного пациента или ситуация вокруг его лечащего врача для эпидемиолога, несомненно, важны, но второстепенны.

Контроль над нозокомиальными штаммами *de facto* означает минимизацию их распространения. А добиться этого возможно, только взяв в союзники штаммы дикие, не имеющие приобретенной лекарственной устойчивости, но способные быстрее и эффективнее использовать жизненное пространство и питательную среду. Медикаментозное подавление конкретного микроорганизма приводит к освобождению ниши, которую будут заселять устойчивые к примененному средству микроорганизмы. Дикие или малорезистентные штаммы могут жить лишь в среде, не содержащей противомикробных средств. Отсюда следует, что эпидемиолог для достижения своих задач хотел бы минимизировать назначение всех вообще антибиотиков, а особенно препаратов резерва, в присутствии которых только и возможна селекция сверхрезистентного госпитального штамма.

Но что стоит единственный голос эпидемиолога против клиницистов и скандальных родственников пациентов!

4. Администрация клиники находится в состоянии амбивалентности. С одной стороны, нужно улаживать конфликты с пациентами, их родственниками, а также с проверяющими инстанциями — почти исключительно дипломатическим путем, так как другие варианты (например, условно «силовой») при полной нелояльности всего госаппарата в настоящее время напоминает самоубийственную атаку.

Формулировка «сделали, что могли, с самого момента поступления в клинику назначили комбинированную терапию лучшими резервными препаратами» звучит ярко, в ходе встречи против малокомпетентного партнера работа не плохо. То, что такая практика ставит под

вопрос эпидемиологическое благополучие клиники, никого из договаривающихся не тяготит.

С другой стороны, препараты резерва дороги. Их требуется много. Иногда очень много. В некоторых отраслях клинической медицины, например пульмонологии, расходы на закупку только антибиотиков резерва могут превышать 80% от общей суммы финансирования лекарственной терапии. Таким образом, **практически каждое решение, связанное с распределением противомикробных средств резерва, имеет высокую экономическую значимость.**

Сократить потребление любого товара (или препарата) можно двумя путями — экономией или нормированием потребления. Оба варианта сомнительны с позиции этики.

Экономить на чем? Или на ком? Обычно дается ответ: «на нерациональных назначениях». Ответ нейтрален, потому внешне красив. Тем не менее, он глубоко ошибочен. Если нерациональных назначений много и экономия окажется значимой, то компетентны ли сотрудники, что допустили такое? Адекватно ли руководство, что своевременно не заметило и не вмешалось? Если же нерациональных назначений мало, то сэкономленные средства даже не покроют затрат времени и труда на их поиск и правку. Получится не экономия, а имитация экономии.

Реально экономить придется на коморбидных декомпенсированных пациентах с отрицательным прогнозом, которые в отделениях интенсивной терапии определяют иногда до $\frac{3}{4}$ общего расхода карбапенемов, антисинегнойных цефалоспоринов, ванкомицина и линезолида. Однако это входит в грубое противоречие с принципами этики, требующими качественную и адекватную помощь всем пациентам вне зависимости от прогноза.

С нормированием потребления ситуация аналогичная. Такие попытки делаются постоянно, хотя и неумышленно. Неритмичность поставок отдельных препаратов вынуждает администрацию к примерно следующей формулировке: «Я могу дать xxx флаконов меропенема, но больше у меня нет физически, потому делите имеющиеся, как сочтете нужным. Препарат уже заказан и оплачен, но сегодня его нет, а будет ли завтра, послезавтра или через неделю, никто достоверно не знает и гарантировать не может. Поставки осуществляют частные фирмы».

По опыту реальной практики, экономия позволяет продуктивнее использовать дефицитный ресурс, чем норма потребления.

Мнение эпидемиолога для администрации тоже важно, и оно всецело поддерживает идею экономии. Но только до первой серьезной жалобы.

5. Фармацевтические фирмы, производящие дженерики, представляют собой частные предприятия, нацеленные на получение прибыли любым законным способом. Раньше очень серьезным сдерживающим фактором выступала стоимость оригинального препарата. В настоящее время дополнительный соблазн создают появившиеся на рынке относительно дешевые дженерики имипенем/циластатина, меропенема, линезолида и других антибиотиков резерва. Остается дискуссионным: дешевые препараты резерва — это хорошо или плохо? Кажется, хорошо, — помощь становится доступнее. В сущности, плохо, потому что при достижении некоторой (причем не очень большой) — собственные данные по карбапенемам получены, но находятся в процессе публикации) частоты назначений резервного препарата прекратит быть резервным, и помощь будет оказывать нечем. Точнее,

помощь будет оказывать чем, но это будет имитация помощи.

Никакой запрет, рекомендация или административный регламент не в состоянии уменьшить частоту назначения эффективнее, чем стоимость. В настоящее время наблюдается парадоксальная ситуация, когда редко назначаемый по причине высокой цены цефтазидим/авибактам (ингибиторзащищенный антисинегнойный цефалоспориин III поколения — по сути, препарат I линии антиграмотрицательного резерва) применяется для подавления штаммов *Klebsiella spp.* и *P. aeruginosa* с тотальной (!) карбапенемрезистентностью [4,5]. Причем применяется вполне успешно и не в казуистических

случаях, а с некоторой, пусть и небольшой, но регулярностью (например, при муковисцидозе) — обычно в комбинации с амикацином, но иногда и в режиме монотерапии.

Вопрос с распределением антибиотиков резерва на сегодняшний день далек от своего разрешения. Обычно администрация передает его службе клинической фармакологии, которая, собственно, и создавалась для решения такого рода проблем. К сожалению, в современных условиях несовершенства нормативной базы продуктивно осуществлять контроль за оборотом этих лекарственных средств в ЛПУ получается исключительно в ручном режиме.

Литература

1. Клиническая фармакология под ред. ак. В. Г. Кукеса, чл.-корр. Д. А. Сычева. 6-е издание, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021; 1012 с.
2. Врачебные дела. Юридическая и экспертная оценка проблем ненадлежащего оказания медицинской помощи. Монография под редакцией д.ю.н. А. А. Мохова. М.: Блок-принт; 268 с.
3. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации под ред.
4. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. М.: Перо. 2018; 156 с.
5. Козлов Р. С., Стецюк О. У., Андреева И. В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20(1): 24–34. DOI: 10.36488/cmasc.2018.1.24-34.
5. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2018; 66(2): 163–171.

References

1. Klinicheskaya farmakologiya. Pod redaktsiyey VG Kukesa, D. A. Sicheva M.: GEOTAR-Media. 2021; 1012 s. Russian.
2. Vrachebnie dela. Yuridicheskaya I ekspertnaya otcenka problem nenadlezhaschego okazania medicinskoj pomoschi. Pod redaktsiyey AA Mokhova. M.: Block-print; 268 s. Russian.
3. Programma SKAT (Strategia Kontrolya Antimicrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy medicinskoj pomoschi: Rossiyskiye klinicheskiye rekomendacii. Pod redaktsiyey SV Yakovleva, NI Briko, SV Sidorenko, DN Protsenko. M.: Pero. 2018; 156 s. Russian.
4. Kozlov RS, Stetsiouk OU, Andreeva IV. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (CMAC). 2018; 20(1): 24–34 DOI: 10.36488/cmasc.2018.1.24-34. Russian.
5. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2018; 66(2): 163–171.