

Новые подходы в антибактериальной терапии негоспитальных пневмоний и ХОЗЛ

По материалам конференции-заседания «Школа целесообразного использования антибиотиков»,
26 сентября, г. Полтава

Вопросы правильной антибактериальной терапии неоднократно поднимаются практикующими врачами на конференциях, съездах и разного рода мероприятиях, посвященных популяризации знаний. Пересматриваются подходы к назначению антибактериальных препаратов, ведется мониторинг микробного пейзажа, чувствительности к антибиотикам. Не является исключением и вопрос целесообразности того или иного пути введения антибактериального препарата. Перевод пациента с парентерального антибиотика на пероральный также должен происходить в соответствии с последними рекомендациями.



В рамках мероприятия представили свои доклады заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков на тему «Применение ступенчатой терапии во время лечения больных внебольничной пневмонией» и доцент кафедры терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Дмитрий Юрьевич Сидоров на тему «Антибактериальная терапия обострений хронического obstructive pulmonary disease (ХОЗЛ)».



Одним из видов разумного проведения антимикробной терапии является ступенчатая терапия — двухэтапное применение антибактериальных средств с переходом от парентерального пути введения к непарентеральному (как правило, пероральному) в наиболее короткие сроки, учитывая клиническое состояние пациента. Благодаря этому подходу сокращается период лечения в стационаре, соответственно, риск возникновения нозокомиальных инфекций, улучшается психоэмоциональное состояние пациента; снижаются затраты на лечение (таблетированные препараты стоят значительно дешевле и не требуют дополнительных затрат на приспособления для их введения: шприцы, внутривенные (в/в) системы и т. д.); уменьшается риск возникновения постинфекционных осложнений (флебиты, абсцессы и др.); сокращается количество самих инъекций.

Существует несколько вариантов ступенчатой терапии:

- непосредственно ступенчатая терапия (sequential therapy) — переход от приема антибиотика парентерально к тому же самому в пероральной форме с сохранением дозы и кратности введения (к примеру, левофлоксацин 0,5 г в растворе для в/в введения 1 р/сут с переходом на левофлоксацин 0,5 г в таблетированной форме 1 р/сут; ципрофлоксацин в/в начинают в разовой дозе 400 мг, а внутрь — 500 мг);
- последовательная терапия (switch therapy) — переход от одного антибиотика в парентеральной форме к другому в пределах одной группы (например, переход от парентерального введения цефтриаксона к назначению перорального цефалоспорины Цефпотек® (цефподоксим) в соответствующей дозе);
- нисходящая терапия (step-down therapy) — переход с парентеральной формы антибиотика на непарентеральную форму из другой группы (скажем, переход от в/в введения цефтриаксона к таблеткам амоксициллина в соответствующей дозе с увеличением кратности применения с 1 до 3 р/сут).

Также следует отметить, что, исходя из сроков заболевания, выделяют 2 подхода к ступенчатой терапии. Первый (общепринятый) — предусматривает переход на ступень вниз при стабилизации клинического состояния, а второй — по истечении ≥ 2 суток, несмотря на достигнутый эффект.

В метаанализе (Athanasia Z. et al., 2008) продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность раннего перехода на пероральную терапию и продолжения парентерального введения антибиотиков. На практике ступенчатая терапия начала тестироваться лишь с середины 1990-х гг. в Америке. В нашей стране она пока еще не имеет широкого распространения из-за ряда обстоятельств, которые будут рассмотрены далее. Согласно проведенному опросу врачей из разных уголков Украины (Березняков В.И., 2015), осведомленность о ступенчатой терапии составляет приблизительно 80%. Что же мешает внедрению этого метода? Нередко среди врачей звучат ошибочные утверждения о неэквивалентности клинического эффекта антибиотиков при парентеральном и энтеральном приеме. При этом следует обратиться к фармакокинетике и разделить антибактериальные

средства по проценту биодоступности. Препараты со средней и высокой биодоступностью (50–80%, 80–100%) будут предпочтительней к назначению, поскольку их прием внутрь практически соответствует парентеральному введению при условии нормальной работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; отсутствие патологий пассажа пищи и ее всасывания). Вместе с тем существуют ситуации, при которых переход на пероральный прием антибиотиков противопоказан. Например, при вышеупомянутых нарушениях процессов всасывания в ЖКТ (синдром мальабсорбции, тошнота/рвота, кишечная непроходимость, нарушение сознания, шок и т. д.), тяжелом состоянии пациента (переход на ступень вниз возможен только при условии стабилизации клинического состояния). При переходе к пероральному приему антибактериальных препаратов следует также учитывать желание пациента, ведь нередко люди из-за собственных убеждений категорически не желают начинать пероральный прием лекарственных средств, считая, что таблетированные препараты не такие эффективные. В этой ситуации, чтобы сохранить доверительные отношения пациента с врачом и последующий высокий уровень комплаенса, лучше удержаться от раннего перехода на таблетированные препараты. Немаловажным критерием является также нормализация температуры тела — так называемого предиктора стабилизации клинического состояния и контроля над инфекционным процессом. К барьерам на пути внедрения ступенчатой терапии со стороны врачей относят: ошибочные суждения (недостаточная осведомленность о современных рекомендациях), человеческий фактор (нежелание отступать от сложившихся суждений из собственного опыта, конкурирующее мнение заведующего отделением и т. д.), практические моменты (ожидаемый день перехода на прием антибиотиков внутрь приходится на выходной). Кроме того, согласно указанному опросу (Березняков В.И., 2015), была отмечена распространенность заблуждения о неэффективности ступенчатой терапии при почечной и печеночной недостаточности.

В случае почечной недостаточности следует корректировать дозировку и/или кратность приема препарата в зависимости от клиренса креатинина. К примеру, при клиренсе креатинина >50 мл/мин — рекомендуется обычное дозирование левофлоксацина, 30–50 мл/мин — первые сутки — обычная доза, последующие — $1/2$ дозы, далее — в соответствии с показателями клубочковой фильтрации.

При печеночной недостаточности необходимо избегать назначения таких средств, как азитромицин, амоксициллин/клавуланат, метронидазол, моксифлоксацин, флуконазол, и придерживаться рекомендаций касательно дозирования/кратности разреженных препаратов в соответствии с инструкцией.

Что касается практических вопросов, следует разобраться, какой β -лактам выбрать, согласно ступенчатой терапии, после парентерального введения широко назначаемого цефтриаксона. Выбирать предстоит среди цефалоспоринов III поколения (цефподоксим — Цефпотек® компании Nobel, цефиксим, цефтрибутен), цефалоспоринов II поколения (цефуоксим аксетил) и защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Цефпотек® имеет высокую биодоступность, умеренно связывается с белками плазмы и хорошо проникает в паренхиму легких, слизистую бронхов и плевральную жидкость, что немаловажно при лечении негоспитальных пневмоний. По данным исследования фармакокинетики и фармакодинамики среди β -лактамов (Auckenthaler R., 2002), указанный препарат обладает лучшими предикторами клинической эффективности

в отношении типичных возбудителей негоспитальных пневмоний.

В антибактериальной терапии больных с обострениями ХОЗЛ также наблюдаются изменения: появляются статьи с рекомендациями в большинстве случаев ($>80\%$) проводить терапию обострений в амбулаторных условиях (Фещенко Ю.И. и соавт., 2013). Одним из главных моментов в лечении обострений ХОЗЛ является терапия антибиотиками, направленная на наиболее часто встречающихся возбудителей — на бактерии (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и т. д.). Исследования чувствительности антибактериальных препаратов к данным возбудителям, проведенные в Украине (2014–2016), показали, что *H. influenzae*, *S. pneumoniae* чувствительны к большинству используемых β -лактамов (ампициллин, амоксициллин, цефтриаксон, цефуоксим аксетил). Цефаклор и пенициллин для приема внутрь продемонстрировали сравнительно меньшую чувствительность. При этом хорошей чувствительностью к *H. influenzae* отличился представитель макролидов — азитромицин (Torumkuney D. et al., 2018). В разных странах существуют различные подходы к началу антибактериальной терапии бактериальных обострений ХОЗЛ.

Согласно международным рекомендациям по лечению ХОЗЛ 2017 года показания к назначению антибактериальной терапии следующие:

1. Больные с I типом (усиление одышки, увеличение количества мокроты и гнойности).
2. Больные с II типом (при обязательном наличии повышенной гнойности мокроты).
3. Обострение у больных с тяжелым течением ХОЗЛ.
4. При наличии тяжелой интеркуррентной патологии, ослабленные пациенты, пожилые.
5. При наличии в анамнезе тяжелой или часто рецидивирующей бактериальной инфекции.

Учитывая чувствительность наиболее частого возбудителя обострений ХОЗЛ (*H. influenzae*), в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется использовать макролиды или защищенные пенициллины, а пероральные фторхинолоны только в случае неэффективности других антибиотиков.

Преимуществом макролидов (кларитромицин — Клабел®, азитромицин — Азакс® компании Nobel) в лечении обострений ХОЗЛ является особенность их молекулы, которая, в отличие от β -лактамов, проникает в клетку. К примеру, азитромицин (Азакс®) действует по типу троянского коня, накапливаясь в лизосомах фагоцитов, и в процессе фагоцитоза высвобождается в высоких концентрациях, оказывая значительно больший эффект в тканях, чем в плазме. Данное свойство имеет значительное преимущество для эмпирической терапии у амбулаторных пациентов благодаря высокой эффективности в отношении типичных возбудителей воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. При этом кларитромицин является препаратом выбора при аллергии на β -лактамы, резистентности пневмококков к пенициллинам, при подозрении на инфицирование *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Кроме антибактериального действия, макролиды оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное. Так, в исследовании эффективности кларитромицина при обострении ХОЗЛ доказано снижение противовоспалительных факторов (ИЛ-8, фактора некроза опухоли). Именно комплексное влияние кларитромицина позволяет достичь быстрого регресса симптомов. Важно также, что действие кларитромицина, в отличие от β -лактамов, эффективно и при наличии биопленок, создаваемых пневмококками в условиях хронического воспалительного процесса. Азитромицин (например, Азакс) следует рассматривать как основной антибиотик при легком течении заболевания, а кларитромицин, например Клабел®, — при среднем и тяжелом течении обострения ХОЗЛ.

Таким образом, ступенчатая терапия может быть использована многими пациентами, в т. ч. с негоспитальными пневмониями, и наличие сопутствующих заболеваний не является противопоказанием к ее назначению. Оправданный вариант для ступенчатой терапии при переходе от цефтриаксона — цефподоксим (Цефпотек®). При ведении обострений ХОЗЛ необходимо проводить эрадикацию бактерий. В таких случаях эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать с макролидов (Клабел®). Кларитромицин, который входит в состав препарата Клабел®, имеет широкий спектр действия в отношении большинства возбудителей, вызывающих обострения ХОЗЛ и воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

Подготовил Сергей Панчев

