ZU_2011_24.qxd 29.12.2011 11:21 Page 38

Антибиотикотерапия в гастроэнтерологии: современные стандарты

В последние годы вопросам эффективного и безопасного применения антибактериальных препаратов уделяется большое внимание, что связано с возрастанием роли инфекционных факторов в различных областях клинической медицины, появлением резистентных возбудителей и изменением реактивности макроорганизма, увеличением доли атипичных и хронических форм инфекционных заболеваний. Длительная персистенция возбудителя, склонность к суперинфицированию и возрастание активности условно-патогенной микрофлоры требуют применения высокоэффективных антибактериальных средств.

Многофакторность гастроинтестинальной патологии, наличие коморбидных заболеваний, отсутствие строго облигатных патогенов, высокая вероятность развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) накладывают своеобразный отпечаток на применение антибиотиков в гастроэнтерологии. Назначая антибактериальное средство, врач-гастроэнтеролог должен не только выбрать наиболее эффективный препарат, целесообразный путь его введения, но и использовать ту дозу антибиотика, которая позволит достичь наивысшей концентрации препарата в органе-мишени, выбрать оптимальную продолжительность лечения, а также предупредить появление и минимизировать возможные негативные последствия антибиотикотерапии (дисбактериоз, антибиотикассоциированную диарею и др.). Вдумчивый подход к проблеме назначения антибиотиков в гастроэнтерологии, базирующийся на обширных фармакоэпидемиологических исследованиях, позволяет осуществить эффективное лечение инфекционных заболеваний ЖКТ.

Ниже приведены данные систематических обзоров и метаанализов, посвященные изучению эффективности и безопасности применения антибиотиков в гастроэнтерологии.

Эрадикация Helicobacter pylori

Эффективность эрадикации H. pylori с применением различных схем антибиотикотерапии была убедительно показана еще в начале XXI ст. Появление кларитромицинрезистентных штаммов H. pylori, повлекшее за собой снижение результативности схем эрадикационной терапии (ЭТ) с применением этого антибиотика до 77%, побудило ученых исследовать эффективность ЭТ с использованием альтернативных антибактериальных препаратов. Рассматривая возможные варианты замены этого антибактериального средства, исследователи обратили внимание на другой макролидный антибиотик – азитромицин. Метаанализ, выполненный китайскими учеными, продемонстрировал более высокую эффективность антихеликобактерных схем, предусматривавших применение азитромицина для ЭТ первой линии (72,01%), по сравнению со схемами, не содержавшими этот антибиотик (69,78%). Частота развития побочных действий при использовании азитромицина (15,81%) была значительно ниже, чем при назначении других антибактериальных средств (25,20%).

В последние годы большие надежды на проведение удачной ЭТ связывают с респираторными фторхинолонами. Метаанализ 4 рандомизированных контролированных исследований (РКИ), включивших 772 пациента, подтвердил, что эффективность трехкомпонентной схемы первой линии ЭТ с использованием моксифлоксацина (84,1%) достоверно превышает результативность трехкомпонентной схемы с применением кларитромицина – 84,1 и 73,6% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,01-1,27; p=0,04). Частота возникновения побочных эффектов при приеме моксифлоксацина и кларитромицина была сопоставима.

Эффективность антибактериальных препаратов при проведении второй линии ЭТ была изучена китайскими учеными под руководством Y. Li. Было выявлено, что применение четырехкомпонентной висмутсодержащей схемы позволяет достичь элиминации H. pylori в большем количестве случаев, чем при назначении трехкомпонентной кларитромицинсодержащей схемы (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35-0,80; p=0,002). В то же время эффективность эрадикации при проведении 10-дневной трехкомпонентной терапии, предусматривавшей использование левофлоксацина, значительно превосходит таковую при применении 7-дневной четырехкомпонентной висмутсодержащей схемы (ОР 4,79; 95% ДИ 2,95-7,79; p<0,00001). Пациенты лучше переносили терапию левофлоксацином, чем препаратами висмута.

Цирроз печени

Профилактический прием антибиотиков показан больным циррозом печени с целью уменьшения вероятности развития спонтанного бактериального перитонита (СБП), печеночной энцефалопатии, бактериального инфицирования при возникновении кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

В 2009 г. эксперты Кокрановского сотрудничества опубликовали результаты метаанализа, в котором изучалась эффективность применения антибактериальных препаратов для профилактики СБП у больных циррозом печени с асцитом, без сопутствующего кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Оказалось, что риск развития СБП и летального исхода у пациентов, получавших антибиотики, по сравнению с лицами, принимавшими плацебо или не получавшими противомикробную терапию, составил соответственно 0,20 (95% ДИ 0,11-0,37) и 0,61 (95% ДИ 0,43-0,87).

После публикации этих данных были предприняты попытки определить группу противомикробных средств, максимально эффективных в профилактике СБП. Американские ученые, проанализировав результаты 14 РКИ, в которых изучалась эффективность фторхинолонов в первичной профилактике СБП у больных с низким содержанием белка в асцитической жидкости (уровень общего белка <1,5 г/дл), пришли к следующему выводу: ежедневный профилактический прием фторхинолонов уменьшает вероятность развития тяжелых инфекционных осложнений (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10-0,32), увеличивает время до развития первого эпизода СБП (ОР 0,18; 95% ДИ 0,09-0,35), снижает вероятность летального исхода (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37-0,97). Приведенные результаты стали основанием для включения фторхинолонов в стандарты лечения больных циррозом печени (для проведения первичной профилактики СПБ у пациентов с циррозом печени из группы высокого риска).

Высказывалось мнение, что антибиотики могут использоваться для профилактики развития печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени, однако метаанализ 5 РКИ с общим количеством пациентов 264 человек, выполненный китайскими учеными, не подтвердил это предположение. Прием рифаксимина не только не уменьшал выраженность печеночной энцефалопатии (ОР 1,08; 95% ДИ 0,85-1,38; p=0,53), но и не снижал риск развития ее острой (ОР 0,98; 95% ДИ 0,85-1,13; p=0,74) и хронической форм (ОР 0,87; 95% ДИ 0,40-1,88; p=0,72) по сравнению с невсасываемыми дисахаридами. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в возникновении диареи при приеме рифаксимина и плацебо (ОР 0,90; 95% ДИ 0,17-4,70; p=0,90); рифаксимин также не превосходил плацебо в купировании абдоминальной боли (ОР 0,28; 95% ДИ 0,08-0,95; p=0,4). Проанализировав полученные данные, китайские ученые пришли к выводу, что рифаксимин не имеет преимуществ перед невсасывающимися дисахаридами в профилактике развития острой и хронической печеночной энцефалопатии.

Известно, что возникновение кровотечения из верхних отделов ЖКТ создает предпосылки для развития бактериальной инфекции у больных циррозом печени. Эксперты Кокрановского сотрудничества исследовали целесообразность назначения антибактериальных препаратов с целью профилактики развития инфекционных осложнений. Проанализировав результаты 12 РКИ (общее количество участников – 1241 человек), ученые установили, что профилактическое применение антибиотиков по сравнению с приемом плацебо / отсутствием противомикробной терапии сопровождалось снижением показателей общей смертности (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63-0,98) и летальности от бактериальных инфекций (ОР 0,43; 95% ДИ 0,19-0,97). Назначение антибактериальных средств способствовало снижению распространенности бактериальных инфекций, вероятности повторного кровотечения, длительности госпитализации, бактериемии, пневмонии, спонтанного бактериального перитонита, инфекций мочевыделительной системы. Тем не менее, получив убедительные данные в пользу профилактического приема антибиотиков для предупреждения развития бактериальных осложнений у больных циррозом печени с сопутствующим кровотечением из верхних отделов ЖКТ, эксперты Кокрановского сотрудничества не смогли сделать вывод о предпочтительности назначения того или иного антибиотика.

Ретроградная эндоскопическая холангиопанкреатография

Назначение антибиотиков перед проведением эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии рекомендуется многими международными гастроэнтерологическими обществами, особенно при наличии обструкции желчных путей. Считается, что применение антибиотиков позволяет снизить риск развития таких осложнений, как холангит, холецистит, септицемия, панкреатит. Эксперты Кокрановского сотрудничества изучили данную проблему и опубликовали результаты систематического обзора 9 РКИ (1573 участника), посвященного изучению эффективности профилактического приема антибиотиков перед проведением ретроградной эндоскопической холангиопанкреатографии. Оказалось, что прием антибактериальных препаратов предупреждает развитие холангита (ОР 0,54; 95% ДИ 0,33-0,91), септицемии (ОР 0,35; 95% ДИ 0,11-1,11), бактериемии (ОР 0,50; 95% ДИ 0,33-0,78), панкреатита (ОР 0,54; 95% ДИ 0,29-1,00), но не влияет на показатели летальности (ОР 1,33; 95% ДИ 0,32-5,44).

Дивертикулярная болезнь кишечника

Действующие рекомендации некоторых гастроэнтерологических обществ предусматривают необходимость назначения антибактериальных препаратов при лечении дивертикулярной болезни кишечника. Результаты недавно опубликованного метаанализа, выполненного под руководством M. Bianchiani, убедительно показали, что рутинное применение антибиотиков при дивертикулярной болезни кишечника легкой степени тяжести не целесообразно.

Противоречивые данные были получены в новом широкомасштабном метаанализе 4 РКИ с общим количеством участников 1660 человек. Длительная (1-годичная) терапия рифаксимином способствовала уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания по сравнению с плацебо (p<0,0001; NNT=3). Частота развития обострений заболевания при приеме рифаксимина была значительно ниже, чем при применении плацебо (p=0,03; NNT=59).

Воспалительные заболевания кишечника

Целесообразность назначения антибактериальных препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника базируется на предположении об инфекционном генезе таких патологий, как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК).

Метаанализ 10 РКИ (1160 пациентов), выполненный канадскими учеными, был посвящен изучению эффективности антибиотиков при обострении заболевания или в отношении предупреждения рецидива. Оказалось, что прием антибактериальных препаратов в течение 7 дней – 16 нед при обострении заболевания способствовал

ZU_2011_24.qxd 29.12.2011 11:21 Page 39

поддержанию ремиссии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,99; p=0,03), тогда как более длительное (6 мес) применение антибиотиков предупреждало возникновение рецидива (ОР 0,62; 95% ДИ 0,46-0,84). Исследователи установили, что назначение антибиотиков больным ЯК индуцирует ремиссию заболевания (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43-0,96).

Систематический обзор и метаанализ 11 РКИ убедительно показал, что назначение антибактериальных препаратов больным БК способствовало снижению количества открытых фистул на 50% по сравнению с исходными значениями (ОР 2,05; 95% ДИ 1,03-4,08; p=0,0414).

Наиболее эффективным антибактериальным препаратом в индукции ремиссии у больных ЯК, по мнению экспертов Кокрановского сотрудничества, является ципрофлоксацин.

Острый панкреатит

Ранее считалось, что профилактическое назначение антибиотиков больным с тяжелым течением острого панкреатита может уменьшить тяжесть заболевания и предупредить развитие осложнений. Однако в метаанализе, проведенном в 2009 г. испанскими учеными, это предположение было опровергнуто. Оказалось, что прием антибиотиков не влиял ни на показатели смертности (ОР 0,76; 95% ДИ 0,49-1,16), ни на вероятность инфицирования некротизированных тканей (ОР 0,79; 95% ДИ 0,56-1,11), ни на потребность в проведении хирургического вмешательства (ОР 0,88; 95% ДИ 0,65-1,20).

Новый систематический обзор и метаанализ 14 РКИ с общим количеством участников 841 человек подтвердил вышеуказанные данные. Ученые установили, что профилактическое назначение антибиотиков не способствует достоверному снижению показателей смертности (ОР 0,74; 95% ДИ 0,50-1,07), частоты инфицирования некротизированных (ОР 0,78; 95% ДИ 0,60-1,02) и других тканей (ОР 0,70; 95% ДИ 0,46-1,06), потребности в проведении хирургических вмешательств (ОР 0,93; 95% ДИ 0,72-1,20).

Антибиотикассоциированная диарея

Стандарты лечения антибиотикассоциированной диареи предусматривают необходимость назначения противомикробных препаратов для элиминации возбудителя – C. difficile. Эксперты Кокрановского сотрудничества опубликовали обновленный метаанализ (2011) 14 РКИ (общее количество участников – 1152 человека), в котором оценивалась эффективность различных антибактериальных средств в лечении псевдомембранозного колита. Ученые установили, что прием ванкомицина уменьшал тяжесть клинической симптоматики заболевания по сравнению с плацебо (на 41 и 4% соответственно; ОР 9,00; 95% ДИ 1,24-65,16). Ванкомицин значительно превосходил плацебо в достижении первичного бактериального ответа (45% в группе ванкомицина, 4% в группе плацебо; ОР 10,00; 95% ДИ 1,40-71,62). Эксперты Кокрановского сотрудничества не зафиксировали значимых различий в эффективности проводимого лечения при назначении ванкомицина и метронидазола, ванкомицина и нитазоксанида, ванкомицина и рифаксимина. Оказалось, что ванкомицин превосходил бацитрацин в достижении первичного бактериального ответа (48 vs 25% соответственно; ОР 0,52; 95% ДИ 0,31-0,86). Прием тейкопланина способствовал лучшей эрадикации C. difficile, чем применение ванкомицина (87 vs 62% соответственно; ОР 1,43; 95% ДИ 1,14-1,81). Исследователи зафиксировали полное бактериологическое выздоровление у 45% пациентов, получавших ванкомицин, и у 82% больных, принимавших тейкопланин (ОР 1,82; 95% ДИ 1,19-2,78). Кроме того, последний превосходил метронидазол в достижении первичного бактериального ответа (74% в группе метронидазола, 93% в группе тейкопланина; ОР 0,76; 95% ДИ 0,60-0,98).

Подводя итоги выполненной работы, эксперты Кокрановского сотрудничества отметили относительно небольшое количество пациентов, принявших участие в исследованиях, которые были включены в метаанализ. По мнению специалистов, больным с тяжелым течением псевдомембранозного колита целесообразно назначать ванкомицин; применение тейкопланина может считаться нерациональным по причине высокой стоимости этого препарата.

В 2010 г. ученые из Медицинского центра по антибактериальной терапии Университета штата Пенсильвания (США) опубликовали обновленные рекомендации по проведению эмпирической антибиотикотерапии в гастроэнтерологии (табл.).

Таблица. Рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии в гастроэнтерологии (Руководство по антибактериальной терапии медицинского центра при Университете штата Пенсильвания, 2010)

Клиническая ситуация	Вероятный патоген	Режим эмпирической антибиотикотерапии (при условии сохраненной функции почек)	Длительность/комментарии
Неосложненная внутриабдоминальная инфекция (внебольничная инфекция, например, дивертикулит, перитонит, холецистит/холангит без абсцедирования)	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Анаэробы	1-й вариант: в/в цефазолин 500 мг 3 р/сут + в/в или per os метронидазол 500 мг 2 р/сут. 2-й вариант: ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г 4 р/сут. При аллергии к β-лактамам: 1-й вариант: в/в или per os триметоприм/сульфаметоксазол 8-10 мг/кг/сут в 2-4 введения + в/в или per os метронидазол 500 мг 2 р/сут. 2-й вариант: в/в или per os левофлоксацин 500 мг/сут + в/в или per os метронидазол 500 мг 2 р/сут	Длительность – 7 дней (до разрешения клинических симптомов заболевания). Если пациент может принимать медикаменты per os, возможен пероральный прием цефалексина 500 мг 4 р/сут (или цефадроксила 500 мг 2 р/сут) вместо цефазолина и амоксициллина/клавуланата 875 мг вместо ампициллина/сульбактама
Осложненные внутриабдоминальные инфекции (внутрибольничные инфекции, например холецистит/холангит с абсцедированием, вторичный перитонит; пациенты с иммунодефицитными состояниями)	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Enterococcus spp. Анаэробы	1-й вариант: в/в пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 р/сут. 2-й вариант: в/в цефепим 1 г 2 р/сут + в/в метронидазол 500 мг 2 р/сут. При аллергии к β-лактамам: в/в левофлоксацин 750 мг/сут + в/в метронидазол 500 мг 2 р/сут	Длительность – в зависимости от клинической ситуации. Инфекция P. aeruginosa требует увеличения дозы цефепима (2 г в/в 2 р/сут) и пиперациллина/тазобактама (в/в 3,375 г 4 р/сут)
Некротизирующий панкреатит Необходимость применения антибактериальных препаратов спорна, но они могут быть назначены, если по данным компьютерной томографии поражено >30% поджелудочной железы	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Анаэробы	1-й вариант: в/в цефепим 1 г 2 р/сут + в/в метронидазол 500 мг 2 р/сут	Длительность – 10-14 дней. Терапия может проводиться с использованием фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, имипенема, пиперациллина, метронидазола
Колит, индуцированный C. difficile			
Легкое или среднетяжелое течение колита (больные с асимптомным течением колита не нуждаются в антибиотикотерапии)		Per os метронидазол 500 мг 3 р/сут. Если невозможен пероральный прием: в/в метронидазол 500 мг 3 р/сут	Длительность – 10-14 дней
Тяжелое течение колита, вызванного C. difficile. Лейкоциты $\geq 25\times10^9$/л, гипотензия, выраженная абдоминальная боль, частые рецидивы, нет улучшения от введения метронидазола на протяжении 5 дней		Per os ванкомицин 125 мг 4 р/сут	Длительность – 10 дней. В/в введение ванкомицина не эффективно для лечения C. difficile
Бактериальный гастроэнтерит, или диарея путешественников	Salmonella spp. Shigella spp. Campylobacter spp. E. coli	1-й вариант: per os азитромицин 500 мг 1 р/сут. 2-й вариант: per os рифаксимин 200 мг 3 р/сут	Длительность – 3 дня. Антибактериальные препараты не назначаются, если подозревается инфицирование энтерогеморрагическим штаммом E. coli 0157:H7. Длительность лечения должна быть увеличена при инфицировании штаммами Salmonella, показана консультация инфекциониста
	Cryptosporidium parvum	Per os нитазоксанид 500 мг 2 р/сут	Длительность – 3 дня
	Giardia lamblia	Per os метронидазол 250 мг 3 р/сут	Длительность – 5 дней
Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)			
Пациенты с СБП, ранее не получавшие антибактериальную терапию (антибиотики не назначались при предыдущей госпитализации, не использовались для профилактики СБП)	Enterobacteriaceae S. pneumoniae Стрептококки группы A S. aureus	В/в ампициллин/сульбактам 1,5 г 4 р/сут. При аллергии к β-лактамам: в/в или per os левофлоксацин 500 мг 1 р/сут	Длительность – 5 дней. Если пациент может принимать медикаменты per os, может быть назначен пероральный прием амоксициллина/клавуланата 875 мг 2 р/сут вместо ампициллина/сульбактама
Пациенты с СБП, получавшие антибактериальные препараты (пациент недавно принимал антибиотики для профилактики СБП)		В/в цефепим 1 г 2 р/сут. При аллергии к β-лактамам: ванкомицин + в/в азтреонам 1 г 3 р/сут.	Длительность – 5 дней
Профилактика СБП на фоне активного желудочно-кишечного кровотечения (у пациентов с терминальной стадией заболевания печени)		Per os норфлоксацин 400 мг 2 р/сут. При невозможности перорального приема препаратов: в/в левофлоксацин 500 мг 1 р/сут	Длительность – 7 дней После 7 дней терапии пациент может получать норфлоксацин (400 мг 1 р/сут per os) в качестве профилактики СБП
Профилактика СБП у больных с терминальной стадией заболевания печени, ранее перенесших эпизод СБП		1-й вариант: per os норфлоксацин 400 мг 1 р/сут. 2-й вариант: per os триметоприм/сульфаметоксазол 160 мг/800 мг 5 р/нед	Длительность – продолжительно. Кратковременная (у стационарных больных) и длительная (у амбулаторных пациентов) профилактика может быть рекомендована больным с циррозом, асцитом
Заболевания, ассоциированные с H. pylori		Per os кларитромицин 500 мг 2 р/сут + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут + ингибитор протонной помпы в стандартной дозировке 2 р/сут. При наличии аллергии к β-лактамам: per os кларитромицин 500 мг 2 р/сут + метронидазол 500 мг 2 р/сут + ингибитор протонной помпы в стандартной дозировке 2 р/сут	Длительность – 10-14 дней

Руководствуясь данными доказательной медицины, врачи-гастроэнтерологи могут выбрать наиболее эффективный препарат для проведения антибактериальной терапии у больных с патологией ЖКТ. При подборе антибиотиков необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, с осторожностью проводить комбинированную антибактериальную терапию.

Подготовила ***Лада Матвеева***