

Место макролидных антибиотиков в лечении внебольничной пневмонии

По материалам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии

На протяжении последних 8 лет показатель смертности от пневмонии в Украине не превышал 13-13,5 на 100 тыс. населения в год. После некоторого снижения этого показателя в 2008 г. (до 12,5 на 100 тыс.) сегодня мы отмечаем четкую тенденцию к его росту. Только в ноябре 2009 г. в Днепропетровской области было зарегистрировано почти 600 случаев заболевания пневмонией, из которых 59 закончились летальным исходом. Значительно возросло количество случаев пневмонии с тяжелым течением. Об этом в рамках II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии, состоявшемся 10-11 декабря в г. Киеве, рассказала член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева. Она подчеркнула, что одним из нерешенных вопросов остается гиподиагностика пневмонии, особенно у лиц пожилого возраста. Мы представляем вниманию читателей обзор ее доклада, вызвавшего значительный интерес у аудитории.



Т.А. Перцева

В экономически развитых странах (например, США, Великобритании, Финляндии) заболеваемость пневмонией составляет 5-11 случаев на 1000 населения и более 20 на 1000 лиц старше 65 лет. С учетом того, что взрослое население Украины – около 40 млн человек, предполагаемое минимальное количество случаев пневмонии должно составлять 400 тыс. в год, что значительно превышает официальную статистику по этому заболеванию (приблизительно 180 тыс. в год).

Современный алгоритм лечения внебольничной пневмонии (ВП), которого должны придерживаться украинские врачи, утвержден приказом МЗ Украины №128 от 19.03.2007 г. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulмонологія». Однако в некоторых странах подходы к ведению больных ВП за последнее время изменились. Так, в 2009 г. появились новые рекомендации Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS), в которые внесены следующие дополнения: установление этиологии заболевания (возбудителя) с помощью новых диагностических экспресс-тестов; определение места лечения и времени первого введения антибиотика; выбор длительности антибактериальной терапии.

Этиологическая экспресс-диагностика позволяет идентифицировать *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* серогруппы 1, которая является возбудителем болезни легионеров в 70-90% случаев. Выявление *S. pneumoniae* проводят путем выявления растворимого С-полисахарида, присутствующего у всех серотипов этого микроорганизма. К преимуществам этого метода диагностики можно отнести высокую чувствительность (80-90%) и специфичность (95%), легкость и быстроту выполнения тестирования. Чувствительность экспресс-теста для выявления *L. pneumophila* составляет 70-90%, специфичность – 95%.

Согласно современным рекомендациям большинство взрослых пациентов с ВП (около 80%) могут получать терапию амбулаторно. При этом выбор места лечения больного ВП должен быть основан на оценке степени тяжести заболевания. С этой целью можно использовать несколько клинико-лабораторных прогностических шкал, среди которых наиболее распространены PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) и CURB-65/CRB-65.

Использование шкалы PORT рекомендовано приказом №128. Она позволяет определить индекс тяжести пневмонии (pneumonia severity index, PSI) на основании суммарной балльной оценки ряда факторов: возраста больного, наличия сопутствующей патологии (нарушение сознания, тахипноэ, снижение систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт. ст., гипо- или гипертермия $\geq 40^\circ\text{C}$, тахикардия ≥ 125 уд/мин), наличия плеврального выпота, а также результатов лабораторного исследования. Однако необходимость определения целого ряда биохимических показателей (азот мочевины крови, гематокрит, pH артериальной крови и др.) ограничивает применение этой шкалы в амбулаторных условиях.

В основе определения степени тяжести пневмонии с помощью прогностических шкал CURB-65/CRB-65 лежит оценка всего нескольких параметров:

- С – нарушение сознания;
- U – азот мочевины крови >7 ммоль/л (отсутствует в шкале CRB-65);
- R – частота дыхания (ЧД) ≥ 30 /мин;
- B – низкое диастолическое или систолическое АД (≤ 60 мм рт. ст. и <90 мм рт. ст. соответственно);
- 65 – возраст ≥ 65 лет.

Наличие одного из перечисленных параметров оценивается в 1 балл (максимальная сумма баллов – 4 или 5). При суммарной оценке 0-1 баллов по шкале CRB-65 (1-я группа) пациенты подлежат амбулаторному лечению, 2 балла (2-я группа) – нуждаются в стационарном лечении, 3-4 балла (3-я группа) – требуют срочной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Согласно данным BTS в последнее время смертность от ВП в первых двух группах пациентов немного возросла: в 1-й группе с 1,2 до 2%, во 2-й – с 8,15 до 9%. В 3-й группе больных летальность не изменилась и составляет 31%.

Важным условием эффективности терапии ВП является ее соответствие современным стандартам. Нередки случаи, когда врачи не придерживаются установленных протоколов лечения ВП. По данным P.G. Dambrova et al. (2008), приверженность рекомендациям в лечении пациентов с ВП составляет 84%, минимальная приверженность (52%) наблюдается при ведении пациентов в условиях ОРИТ, особенно при подозрении на инфекцию *P. aeruginosa*. При этом смертность и длительность госпитализации значительно ниже в группе больных, которых лечат в соответствии с современными рекомендациями (3% по сравнению с 10,6% в группе пациентов, лечение которых не соответствует протоколам; 7,6 дня по сравнению с 10,6 дня соответственно).

Одним из новых подходов к антибактериальной терапии ВП является сокращение времени до момента введения первой дозы антибиотика с 8 до 4 часов. При этом нельзя забывать, что установление правильного диагноза ВП имеет более важное значение, чем время введения первой дозы антибиотика. Длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 5 суток, при наличии нормальной температуры тела – 48-72 часа. Применение коротких курсов антибиотикотерапии способствует повышению приверженности пациентов к лечению, снижению риска формирования резистентности возбудителей, уменьшению количества нежелательных реакций, снижению стоимости лечения (J.Garau, E.Calbo, 2008).

Задача врача при выборе антибиотика для лечения ВП – определить наиболее подходящий в данной клинической ситуации препарат. Рациональное применение антибиотиков предусматривает:

- использование препаратов, активных в отношении предполагаемого возбудителя инфекционного заболевания;
- учет региональных данных о распространенности резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей;
- возможность создания высокой концентрации препарата в очаге поражения;
- назначение препарата в оптимальной дозе;
- оптимальную продолжительность антибиотикотерапии.

Среди трех основных классов антибактериальных препаратов, рекомендованных для

лечения ВП (β -лактамы, макролиды и фторхинолоны), особое место занимают макролиды, входящие в схемы лечения всех четырех категорий пациентов. Существуют клинические ситуации, в которых в качестве терапии первой линии ВП предпочтение следует отдавать именно макролидам. Это наличие аллергии к β -лактамам, прием β -лактамовых антибиотиков в течение последних 3 месяцев, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, ассоциированная с *H. pylori* (пептическая язва, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), дисбиоз кишечника и/или синдром раздраженной толстой кишки.

Макролиды активны в отношении внутриклеточных возбудителей, поэтому показаны при подозрении на наличие атипичного микроорганизма как этиологического фактора пневмонии. Препараты этого класса не угнетают иммунитет, обладают постантибиотическим эффектом, накапливаются в высоких концентрациях в инфицированных тканях и секрете бронхиальных желез, могут быть применены в виде ступенчатой терапии.

В исследованиях, в которых изучалась эффективность азитромицина, кларитромицина и спирамицина, было показано, что сочетанное применение одного из перечисленных препаратов с β -лактамами у госпитализированных пациентов с ВП повышает эффективность лечения, сокращает сроки госпитализации до 5 дней, снижает летальность, уменьшает затраты на лечение.

Ретроспективный анализ результатов различных схем лечения 12 945 больных, госпитализированных по поводу ВП, показал, что летальность в течение 30 суток с момента госпитализации оказалась наиболее высокой в группе пациентов, которым проводили монотерапию цефалоспорином III поколения – 14,9%. При комбинации макролидов и цефалоспоринов II поколения 30-дневная летальность составила 8,4%, макролидов и цефалоспоринов III поколения – 9,1%, монотерапии фторхинолонами – 10,6%. Таким образом, комбинированная терапия цефалоспорином и макролидным антибиотиком приводила к снижению 30-дневной смертности у госпитализированных пожилых пациентов с ВП на 29% по сравнению с монотерапией цефалоспорином III поколения (P.P. Gleason et al., 1999).

Анализ исходов ВП у 44 814 больных продемонстрировал, что при монотерапии макролидами отмечается более низкая летальность (2,2%), чем при лечении антибиотиками из групп фторхинолонов и β -лактамов ($\geq 5\%$). Назначение макролидов в комбинации с β -лактамами приводит к снижению риска летального исхода на 30-60% по сравнению с монотерапией β -лактамами или фторхинолонами. Такая комбинация обеспечивает уменьшение продолжительности госпитальной терапии на 0,62-1,52 дня ($p < 0,005$) (R.V. Brown et al., 2003). Похожие результаты были получены и в других исследованиях (V. Dudas et al., 2000; P.M. Houck et al., 2001).

Среди макролидных антибиотиков следует выделить азитромицин. Благодаря наличию пероральных и парентеральных лекарственных форм этот препарат можно назначать в виде ступенчатой терапии, а также короткими 1-3-5-дневными курсами при приеме 1 раз в сутки в случае легкого течения

ВП. Терапия азитромицином редко сопровождается развитием нежелательных реакций, которые не требуют отмены препарата.

Следует учитывать, что среди макролидов азитромицин является наиболее активным в отношении гемофильной палочки, продуцирующей β -лактамазы, а также в отношении хламидий и микоплазм. Клиническая и микробиологическая эффективность азитромицина в лечении хламидийной и микоплазменной инфекции при его однократном пероральном приеме в дозе 1 г составляет 97-100% (L. Falk et al., 2003).

Среди большого количества препаратов азитромицина хорошо зарекомендовал себя Азитрокс компании Zentiva, для которого характерно создание высоких внутриклеточных концентраций в течение 7-10 и более дней после окончания терапии. При этом концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях в среднем на 24-34%. Преимуществами Азитрокса являются редкие нежелательные реакции, не требующие отмены препарата, отсутствие необходимости в корректировке дозы у пожилых пациентов. Препарат разрешен к применению в детском возрасте начиная с 6 месяцев.

В настоящее время по безопасности применения у беременных азитромицин относится к категории В по классификации Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США), то есть в экспериментах на животных не было обнаружено негативного влияния этого препарата на плод, а информации о вреде для человека нет или она недостаточна (специальные исследования не проводились). Таким образом, Азитрокс может быть препаратом выбора для лечения ВП у беременных.

Проведенный недавно метаанализ 15 рандомизированных исследований не выявил различий в клинической эффективности между короткими курсами антибактериальной терапии (менее 7 дней) в сравнении с длительным лечением (более 7 дней) при легком течении ВП. В большинстве включенных в анализ исследований использовали азитромицин, β -лактамы, фторхинолоны и кетолиды (L.Y. Winston et al., 2008). По данным J. Garau et al. (2008), 3-5-дневный курс азитромицина по эффективности сопоставим с более длительным применением других антибиотиков.

К наиболее частым ошибкам, допускаемым пациентами при применении антибиотиков, относятся: задержка начала лечения, непреднамеренный или сознательный пропуск доз, регулярное изменение кратности приема, регулярное изменение временного интервала между дозами, преждевременное прекращение терапии. Это приводит к существенному снижению эффективности лечения. Однократный суточный прием Азитрокса, курс терапии которым составляет всего 3-5 дней, помогает изменить эту ситуацию к лучшему. Препарат выпускается в двух дозировках – 500 мг (3 таблетки в упаковке) и 250 мг (6 таблеток в упаковке). Производитель препарата Азитрокс гарантирует неизменно высокое качество, что подтверждено сертификатом соответствия требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Этот сертификат признан Государственной службой лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины.

Подготовил Вячеслав Килимчук