

# Особенности антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей

На XVI съезде терапевтов Украины, который проходил 18-19 ноября 2010 г. в Киеве, многие выступления были посвящены рациональной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей (ИДП). В данной публикации представляем краткий обзор докладов, прозвучавших в рамках сателлитного симпозиума фармацевтической компании Teva, которая представляет в Украине оригинальный препарат азитромицина Сумамед – один из основных антибиотиков для лечения ИДП.



Открыл симпозиум президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, директор НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск, Россия), доктор медицинских наук, профессор Роман Сергеевич Козлов. Он

выступил с докладом «Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей: что за горизонт?».

Антибиотики являются единственным классом лекарственных средств, эффективность которых со временем снижается (не только у отдельного пациента, а в популяции в целом), а также практически невозможным ресурсом здравоохранения, поскольку резистентность возбудителей к ним растет, а новые препараты сейчас создаются крайне редко. Так, в период с 2006 по 2008 год на фармацевтическом рынке не появилось ни одного нового антибиотика. Все это требует от врачей очень рационального использования имеющихся препаратов.

Выбор антибиотика при ИДП должен основываться в первую очередь на данных о наиболее частых возбудителях той или иной патологии и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Основным возбудителем ИДП был и остается пневмококк, который является причиной 42% случаев острого бактериального риносинусита (ОБРС), 42% – острого гнойного среднего отита (ОГСО), 15% – инфекционного обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), 20-75% – внебольничной пневмонии (ВП). На гемофильную палочку приходится 29% случаев ОБРС, 38% – ОГСО, 32% – инфекционного обострения ХОЗЛ, 3-10% – ВП; на моракселлу – 22% случаев ОБРС, 17% – ОГСО, 13% – инфекционного обострения ХОЗЛ (Zekett et al., 1992). Эпидемиологической особенностью РФ является очень низкая частота выявления моракселл при ИДП (в единичных случаях у часто болеющих детей). Также следует помнить, что моракселла крайне редко вызывает ВП.

*S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* хотя и объединены в группу атипичных (внутриклеточных) возбудителей, вызывают совершенно разные по клиническому течению ИДП. Например, легионеллезная пневмония часто протекает очень тяжело и требует госпитализации пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). *S. pneumoniae* может вызывать ВП у пациентов разных возрастных категорий, в то время как *M. pneumoniae* является возбудителем ВП преимущественно у молодых людей из организованных коллективов. В целом в межэпидемический период на долю атипичных возбудителей приходится около 30% случаев ВП.

Острый тонзиллит и фарингит у детей и взрослых с точки зрения этиологии являются совершенно разными заболеваниями. У взрослых эти заболевания преимущественно вирусной этиологии (поэтому не требуют применения антибиотиков), у детей же в 28-40% случаев острый тонзиллит вызван β-гемолитическим стрептококком группы А, в связи с чем необходимо проведение антибактериальной терапии.

Идеальный антибиотик для амбулаторного лечения ИДП должен обладать высокой природной активностью в отношении основных возбудителей при низком уровне приобретенной резистентности к нему. Следует подчеркнуть, что сегодня не существует клинически значимой резистентности атипичных возбудителей ИДП к обладающим природной активностью в отношении них препаратам, в частности к современным макролидам.

По данным исследования ПеГАС III (2010) в РФ не отмечен рост резистентности пневмококка к современным макролидам, включая азитромицин, современным β-лактамам и респираторным фторхинолонам. Сходные данные получены в украинском эпидемиологическом исследовании ПАРУ. В целом в России и Украине отмечается достаточно высокая чувствительность возбудителей к препаратам, рекомендуемым для лечения ИДП.

Клиницисты должны помнить о том, что среди макролидов только два препарата обладают клинически значимой активностью в отношении гемофильной палочки – азитромицин и, в меньшей степени, кларитромицин. Уровень устойчивости гемофильной палочки к азитромицину не превышает 1,5%, практически нет резистентных штаммов к β-лактамам и респираторным фторхинолонам.

Что касается чувствительности пиогенного стрептококка, то не выявлены штаммы, устойчивые к β-лактамам. Уровень его резистентности к азитромицину не имеет клинической значимости. Высокой активностью в отношении *S. pyogenes* обладают респираторные фторхинолоны. Однако крайне высок уровень устойчивости к тетрациклину.

В РФ 95,5% штаммов моракселл вырабатывают β-лактамазы, поэтому обладают высокой устойчивостью ко всем незащищенным β-лактамам. Этот возбудитель чувствителен к современным макролидам, защищенным β-лактамам и респираторным фторхинолонам.

Еще один важный аспект, который следует учитывать при выборе антибиотика, – это производитель препарата. К сожалению, не все генерики являются биоэквивалентными и клинически эквивалентными оригинальному препарату.

Кроме того, генерики могут вызывать ряд побочных эффектов. В одной из экспериментальных работ, проведенных на базе НИИ антимикробной химиотерапии пропущали оригинальный антибиотик и генерик через антибактериальный фильтр. Фильтрат генерика содержал нерастворимые неорганические примеси, которые вызывали блокирование капилляров и усиление ишемии в очаге инфекции. Вполне логично, что назначение подобного препарата в реальной клинической ситуации не позволит достичь ожидаемого эффекта.



Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева рассказала о роли современных макролидов в лечении ВП.

– Наиболее частыми возбудителями ВП являются пневмококк, гемофильная палочка и атипичные микроорганизмы. У 33-48% пациентов с ВП II-III клинических групп выявляют микст-инфекцию, чаще всего сочетание *S. pneumoniae* или *H. influenzae* с атипичными возбудителями (А.И. Синопальников, 2010).

Согласно отечественным рекомендациям для лечения ВП рекомендуется использовать три основных класса препаратов – β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. Следует подчеркнуть, что современные макролиды являются препаратами выбора во всех клинических группах. Они активны не только в отношении пневмококка и гемофильной палочки, но – в отличие от β-лактамов – и в отношении атипичных возбудителей, что очень важно при выборе антибиотика для эмпирической монотерапии нетяжелой ВП у

пациентов I клинической группы, когда врач не знает, типичными или внутриклеточными микроорганизмами вызвано заболевание.

Среди современных макролидов выгодно отличается оригинальный азитромицин Сумамед. Он обладает наиболее высокой активностью среди макролидов в отношении *H. influenzae*, в том числе штаммов, продуцирующих β-лактамазы. Сумамед можно применять короткими 3-дневными курсами при однократном приеме в сутки, что существенно повышает приверженность к лечению и, соответственно, его эффективность. В исследовании J. Garau et al. (2008) эффективность 3-5-дневных курсов азитромицина в лечении ВП была сопоставима с применением других препаратов более длительными курсами. Метаанализ 15 рандомизированных исследований не выявил различий в клинической эффективности коротких курсов антибиотиков (<7 дней) и более длительной антибиотикотерапии (J.Z. Li et al., 2007).

Что касается лечения тяжелой ВП, то, по данным E. Garcia et al. (2005), комбинированная антибиотикотерапия β-лактамами и азитромицином у пациентов с пневмококковой ВП и ВП неустановленной этиологии IV и V клинических групп по шкале PORT приводит к достоверному снижению смертности по сравнению с монотерапией β-лактамами. Препарат Сумамед представлен в лекарственных формах для перорального и парентерального применения, поэтому при тяжелой ВП его можно назначать в виде ступенчатой терапии.

В отличие от кларитромицина азитромицин можно применять для лечения ВП у беременных, при этом предпочтительнее отдавать оригинальному препарату с точки зрения как эффективности, так и безопасности.

Определенную ценность представляют и неантибактериальные эффекты макролидов – противовоспалительные, иммуномодулирующие, а также способность разрушать биопленку *P. aeruginosa*. Поэтому назначение азитромицина в комбинации с антисинегнойными препаратами повышает вероятность эрадикации этого возбудителя. В экспериментальных работах было показано, что применение современных макролидов в лечении ВП приводит к снижению уровней цитокинов и ИЛ-6 и повышению уровня интерферона γ в сыворотке крови. На фоне приема этих препаратов происходит повышение интенсивности фагоцитоза секвестрированных нейтрофилов и апоптотических бронхиальных клеток альвеолярными макрофагами.



О современных принципах антибиотикотерапии инфекционных обострений ХОЗЛ рассказал заведующий отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович Дзюблик.

– Обострение ХОЗЛ – это явление в естественном течении болезни, которое характеризуется увеличением степени выраженности одышки, кашля и/или выделения мокроты, превышающим повседневные колебания, возникающее остро и требующее внесения изменений в базисную терапию. В большинстве случаев (около 80%) причиной обострения ХОЗЛ являются инфекционные агенты, из которых 40-50% приходится на типичные бактериальные возбудители, 30-40% – на вирусы, 5-10% – на атипичные возбудители.

У большинства пациентов с ХОЗЛ отмечается колонизация дыхательных путей бактериями и вне обострений. Однако при обострениях микробная нагрузка увеличивается. Если в стабильную фазу течения ХОЗЛ в мокроте титр *H. influenzae* не превышает  $10^5$  КОЕ/мл, то при обострении она может увеличиваться до  $10^8$  КОЕ/мл, что приводит к возникновению клинических проявлений инфекционного процесса. Цель антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ – эрадикация возбудителя или как минимум уменьшение микробной нагрузки.

Антибактериальная терапия показана при бактериальной природе обострения ХОЗЛ, о чем с большой вероятностью свидетельствует наличие минимум двух из трех критериев Anthonisen: усиления гнойного характера мокроты (обязательный критерий), увеличения объема мокроты и усиления одышки.

Для лечения инфекционного обострения ХОЗЛ рекомендуется назначать препараты трех групп – современные макролиды, β-лактамы и респираторные фторхинолоны. Не следует назначать антибиотик одного и того же класса при последующих обострениях, если они развиваются ранее чем через 3 мес.

Макролиды согласно руководству GOLD являются препаратами выбора у пациентов группы А (легкое обострение), согласно отечественным рекомендациям – у пациентов I-й группы (моложе 65 лет с частотой обострений <4 раз в год, без сопутствующих заболеваний и объемом форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в межприступный период более 50% от должного).

Макролиды эффективны в отношении большинства возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ, включая атипичные микроорганизмы. Кроме того, на сегодняшний день они считаются одними из наиболее безопасных антибиотиков. Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты современных макролидов – еще один аргумент в пользу их применения при обострениях ХОЗЛ, в патогенезе которого основная роль принадлежит хроническому воспалению.

Об эффективности макролидов в лечении обострений ХОЗЛ свидетельствует ряд исследований и метаанализов. Так, Siemros et al. (2007) показали, что эффективность макролидов в лечении обострений ХОЗЛ сопоставима с таковой амоксициллина/клавуланата и фторхинолонов, но при этом применение макролидов позволяет сократить длительность терапии и, соответственно, повысить приверженность пациентов к лечению.

В ряде исследований клиническая эффективность 3-дневного курса терапии обострений ХОЗЛ азитромицином составляла 86-100% и была сопоставима с таковой 7-10-дневной терапии антибиотиками сравнения. В многоцентровом международном исследовании, охватившем большинство стран Балканского полуострова, было показано, что клиническая эффективность препарата Сумамед в лечении обострений хронического бронхита, в том числе у пациентов с ХОЗЛ, превышает 90%, а эффективность лечения ВП составляет около 95%. Представленные данные не отличаются от результатов, полученных в исследованиях 20-летней давности, что свидетельствует о том, что клиническая эффективность этого препарата остается стабильно высокой.

Представленные доклады ведущих пульмонологов еще раз подтвердили, что Сумамед является оптимальным выбором для эмпирической терапии внебольничных ИДП. В пользу этого выбора свидетельствуют высокая клиническая и микробиологическая эффективность препарата при ИДП, вызванных как основными респираторными патогенами (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла), так и атипичными возбудителями, удобство применения коротким курсом, что повышает приверженность больных к лечению, наличие лекарственных форм для перорального и парентерального применения и соответственно возможность проведения ступенчатой терапии.

Подготовил Вячеслав Килимчук

