

Антибиотикотерапия внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: комплексный подход к выбору препарата

На IV Национальном конгрессе «Человек и лекарство – Украина», проходившем весной текущего года в Киеве, традиционно большое внимание было уделено вопросам рациональной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей. С каждым годом эта тема становится все более актуальной в связи с непрерывно растущей антибиотикорезистентностью возбудителей. Ведущие специалисты Украины и России еще раз напомнили основные принципы выбора антибиотиков для лечения внебольничных респираторных инфекций.

Известный российский ученый, доктор медицинских наук, профессор Александр Игоревич Синапальников остановился на ключевых критериях выбора антибактериального препарата для лечения внебольничной пневмонии (ВП).



— Рациональная эмпирическая антибиотикотерапия ВП подразумевает назначение такого препарата, который обладает высокой активностью в отношении широкого круга потенциальных возбудителей заболевания, оптимальными параметрами легочной фармакокинетики и фармакодинамики, приемлемым профилем безопасности, удобным режимом дозирования, от которого зависит комплаенс, и привлекательным фармакоэкономическим профилем.

Первое, что следует учитывать при выборе антибиотика, — спектр потенциальных возбудителей заболевания. Этиологическая структура ВП у взрослых пациентов практически не меняется на протяжении последних десятилетий. Доминирующим возбудителем ВП и в настоящее время остается *S. pneumoniae*, на который приходится 20–60% случаев заболевания. Реже возбудителями ВП выступают *H. influenzae* (3–10%) и такие атипичные микроорганизмы, как *C. pneumoniae* (4–6%), *M. pneumoniae* (1–6%), *L. pneumophila* (2–8%) (File, 2007). Высокой природной активностью в отношении перечисленных патогенов обладают современные макролиды.

Следующим важным шагом при выборе препарата для лечения ВП является учет данных о приобретенной антибиотикорезистентности перечисленных выше микроорганизмов и прежде всего пневмококка. В РФ по-прежнему остается низким уровень устойчивости пневмококка к пенициллину и азитромицину, отсутствуют штаммы, устойчивые к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату и респираторным фторхинолонам.

Таким образом, с учетом природной чувствительности и приобретенной устойчивости основных возбудителей ВП препаратами выбора при этом заболевании являются антибиотики трех классов: β-лактамы, современные макролиды (в первую очередь азитромицин) и респираторные фторхинолоны. Многочисленные сравнительные исследования свидетельствуют о том, что при нетяжелом течении ВП препараты перечисленных классов обладают сопоставимой эффективностью. Какому же антибиотику в таком случае следует отдать предпочтение?

Следует отметить, что в настоящее время во многих странах мира наблюдается тенденция к оказанию медицинской помощи пациентам с ВП преимущественно в амбулаторно-поликлинических условиях. Это позволяет исключить риск нозокомиальных инфекций, существенно снижает стоимость терапии и более комфортно для пациента с психологической точки зрения. Безусловно, это недопустимо при тяжелом течении заболевания и нежелательно у больных из групп риска. Поэтому очень важна тщательная стратификация пациентов, для чего можно использовать несложные клинические шкалы, например CURB-65 или CRB-65. Но все же еще раз следует подчеркнуть, что большинству пациентов с ВП показано лечение в амбулаторных условиях. Однако, по данным Kardas et al. (2005), примерно в трети случаев антибактериальная терапия в амбулаторных условиях прекращается пациентами досрочно или проводится с нарушением режима

дозирования, что не может не отражаться на эффективности лечения.

На сегодняшний день одними из наиболее эффективных путей обеспечения высокого комплаенса пациентов являются минимальная кратность приема препарата (1 раз в сутки) и короткий курс терапии. С этой точки зрения оптимальным выбором можно считать азитромицин (Сумамед), который позволяет существенно сократить продолжительность терапии ВП без снижения ее эффективности. Это было убедительно продемонстрировано в ряде исследований. Так, согласно данным Hoerelman et al. (1998) клиническая эффективность 3-дневного приема азитромицина как минимум не уступает таковой 10-дневного курса амоксициллина/клавуланата (95 и 90% соответственно). Исследование O'Doherty et al. (1998) показало сопоставимую эффективность 10-дневного курса кларитромицина и 3-дневного курса азитромицина при ВП.

Немаловажно, что эффективность азитромицина при инфекциях дыхательных путей в течение многих лет остается на стабильно высоком уровне. Так, в недавно завершившемся постмаркетинговом открытом несравнительном исследовании SuPoRTI, проведенном в 25 центрах стран Балканского полуострова (Хорватия, Македония, Босния и Герцеговина), клиническая эффективность азитромицина при респираторных инфекциях (количество случаев выздоровления или очевидного клинико-рентгенологического улучшения) составляла 94–95%, как и в исследованиях, проведенных 10–20 лет назад.

При выборе антибиотика обязательно следует учитывать и безопасность препарата. Согласно результатам метаанализа Ioannidis et al. (2001) азитромицин вызывал минимальное количество нежелательных явлений (около 1%), тогда как на фоне амоксициллина/клавуланата, например, их частота составляла 2,3%.

Таким образом, благодаря перечисленным выше преимуществам современные макролиды, и прежде всего азитромицин, являются препаратами первого выбора при лечении нетяжелой ВП (в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками), что отражено во многих авторитетных клинических руководствах. Так, согласно рекомендациям Российской ассоциации респираторного общества больным нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний, не принимавшим в последние несколько месяцев антимикробные препараты и подлежащим лечению в амбулаторных условиях, показано применение амоксициллина или макролидов. Пациенты с нетяжелой ВП и сопутствующими заболеваниями или принимавшие недавно антимикробные препараты должны получать комбинационную терапию защищенным аминопенициллином и макролидом либо монотерапию респираторными фторхинолонами. В случае госпитализации по медицинским показаниям также рекомендована комбинация β-лактама (аминопенициллина либо антипневмококкового цефалоспорины) с макролидным антибиотиком. Такая схема характеризуется меньшим риском летального исхода по сравнению с любым альтернативным монотерапевтическим режимом (Brown et al., 2003).

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 посвятил выступление основным принципам антибактериальной терапии обострений хронического obstructивного заболевания легких (ХОЗЛ).

— Обострение ХОЗЛ является основной причиной госпитализации и смертности



пациентов с этим заболеванием. Кроме того, обострение приводит к ухудшению качества жизни больного и более быстрому прогрессированию ХОЗЛ.

Обострение ХОЗЛ могут вызывать инфекционные (80% случаев) и неинфекционные (20%) факторы. В структуре инфекционных обострений ХОЗЛ 40–50% случаев приходится на бактерии, 30–40% — вирусы, 5–10% — атипичные микроорганизмы. Наиболее частыми бактериальными возбудителями обострений являются *H. influenzae* (30% случаев), *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* (по 14%), *H. parainfluenzae* и *Enterobacteriaceae* (по 10%).

К основным критериям обострения ХОЗЛ относятся появление (усиление) одышки, увеличение объема выделяемой мокроты и появление гнойной мокроты (или усиление ее гнойности). В зависимости от наличия этих критериев выделяют три типа обострений ХОЗЛ (классификация Anthonisen): I тип — три основных критерия обострения; II тип — два критерия, III тип — один критерий. Определение типа обострения имеет большое практическое значение, поскольку позволяет выделить пациентов, у которых проведение антибактериальной терапии будет целесообразно и эффективно. Согласно руководству GOLD антибиотики следует обязательно назначать при I типе обострения ХОЗЛ, а также при II типе, если одним из двух критериев является наличие гнойной мокроты. Антибиотикотерапия также показана при тяжелом обострении ХОЗЛ, требующем проведения искусственной вентиляции легких. При III типе обострения эффективность антибиотиков сопоставима с плацебо.

Применение антибактериальных препаратов у указанных категорий пациентов с обострением ХОЗЛ высокоэффективно. Так, обзор Кокрановского сотрудничества, включивший 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=917), показал, что антибиотикотерапия при обострениях ХОЗЛ с наличием кашля и гнойной мокроты приводит к уменьшению риска смерти на 73%, терапевтической неудачи — на 53%, частоты выделения гнойной мокроты — на 44% (Ram et al., 2006).

Благодаря высокой активности в отношении основных возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*) выраженный терапевтический эффект обеспечивает азитромицин (Сумамед). В ряде исследований было показано, что клиническая эффективность 3-дневного курса лечения обострения ХОЗЛ данным препаратом составляет 90–100%, что сопоставимо с эффективностью 7–10-дневной терапии препаратами сравнения (Mertens et al., 1992; Viebuyck et al., 1996; Hoerelman et al., 1997, и др.).

В недавно завершившемся исследовании SuPoRTI клиническая эффективность азитромицина при обострениях ХОЗЛ (количество случаев выздоровления или очевидного клинико-рентгенологического улучшения) превышала 90%, и было показано, что многие пациенты с обострением отмечают значительное уменьшение выраженности симптомов обострения уже на 3-й день после начала терапии Сумамедом. Также исследователи сделали вывод, что предшествующее применение антибактериальных препаратов, в том числе макролидов, не оказывает существенного влияния на эффективность Сумамеда. Это важное преимущество, поскольку многие пациенты в течение года

переносят более одного обострения ХОЗЛ, по поводу которых получают антибиотики.

Описание преимуществ азитромицина в терапии инфекций дыхательных путей было бы неполным без упоминания его неантибактериальных эффектов. **Заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой** напомнил участникам конгресса об уникальных иммуномодулирующих, противовоспалительных и других неантибактериальных свойствах азитромицина, повышающих эффективность антибиотикотерапии.



— В экспериментальном исследовании O. Culic et al. (2002) с участием здоровых добровольцев было установлено бифазное иммуномодулирующее действие азитромицина (Сумамеда). Первая фаза заключается в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и окислительного «взрыва», что усиливает противомикробный эффект. Во второй фазе, уже после эрадикации возбудителя, азитромицин способствует уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и стимулирует апоптоз нейтрофилов, проявляя таким образом противовоспалительный эффект.

В более позднем исследовании этих же авторов было показано, что применение Сумамеда в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней у больных ХОЗЛ сопровождается уменьшением количества циркулирующих лейкоцитов и снижением концентрации острофазовых белков, что стало дополнительным подтверждением противовоспалительного эффекта этого антибиотика.

Наличие противовоспалительных свойств послужило толчком к изучению возможности профилактического применения азитромицина у пациентов с ХОЗЛ. В исследовании J. Gomez et al. (2000) назначение Сумамеда в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней через каждый 21 день с сентября по май больным ХОЗЛ с высоким риском обострений и неэффективности лечения привело к достоверному снижению частоты обострений и госпитализаций.

Также следует отметить, что азитромицин является единственным препаратом среди макролидов, для которого доказана способность к поддержанию целостности эпителиального барьера нижних дыхательных путей за счет повышения электрического сопротивления бронхиального эпителия, что препятствует более глубокой инвазии бактерий и распространению инфекционного процесса (Halldorsson et al., 2010).

Хотя макролиды и не обладают прямой антисинегнойной активностью, они предотвращают образование биопленки *P. aeruginosa* и способствуют ее разрушению, тем самым повышая чувствительность этих бактерий к антипсевдомонадным антибиотикам и делая их доступнее для фагоцитоза нейтрофилами. В исследовании Jian Wu et al. (2005) комбинированное применение макролидов и аминокликозидов у больных нозокомиальной пневмонией, вызванной мультирезистентной *P. aeruginosa*, привело к клиническому успеху у 85,8% больных против 35,7% в группе пациентов, получавших только аминокликозид.

Таким образом, Сумамед обеспечивает высокую антибактериальную эффективность, в том числе за счет уникальных иммуномодулирующих и других неантибактериальных эффектов. Широкий спектр антимикробного действия препарата (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и атипичные микроорганизмы: *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) позволяет использовать его в терапии подавляющего большинства инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Подготовил Вячеслав Клиимчук

