

Н.Б.ЛАЗАРЕВА, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития России

АМБУЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) — самый частый повод к назначению антибактериальных препаратов (АБП) в амбулаторной практике [1, 2]. К группе ИНДП принято относить острый трахеобронхит (или острый бронхит), обострение хронического бронхита, пневмонию, обострение хронических гнойных заболеваний легких (бронхоэктазы, муковисцидоз) [3].

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей, антибактериальная терапия, макролиды

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНДП

ИНДП могут быть вызваны очень широким кругом возбудителей. Как правило, в амбулаторной практике вид возбудителя не уточняется, а антибактериальная терапия носит эмпирический характер. Более того, проведение микробиологического исследования у амбулаторных больных считается нецелесообразным (уровень доказательности С) [3–5]. *S. pneumoniae* достаточно широко встречается практически при всех ИНДП: на его долю приходится до 46% всех случаев внебольничной пневмонии и 15–25% обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2]. Пневмококк высокочувствителен к β-лактамам антибиотикам и макролидам. Единственным механизмом резистентности пневмококка к АБП является модификация пенициллинсвязывающих белков клеточной стенки, при этом пневмококки приобретают резистентность к природным и синтетическим пенициллинам, но, как правило, сохраняют чувствительность к цефалоспорином III поколения, ванкомицину и респираторным фторхинолонам. В целом по России доля *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, не превышает 5%. Роль вирусов в этиологии ИНДП долгое время недооценивалась. На сегодняшний день считается, что вирусы являются не только основными возбудителями острого бронхита, но нередко встре-

чаются у больных с пневмонией и ХОБЛ. У детей вирусами вызвано 14–35% всех случаев пневмонии [4], а у взрослых — около 13% [4]. Вирусная инфекция ответственна примерно за 30% случаев обострения ХОБЛ [8]. Наиболее часто в качестве возбудителей ИНДП выступают вирусы гриппа А и В (8,1% от всех случаев пневмонии) [4].

Атипичные микроорганизмы не выявляются при рутинном микробиологическом исследовании, т.к. располагаются внутриклеточно. Их общая особенность — отсутствие чувствительности к β-лактамам АБП. На долю хламидий (*C. pneumoniae*) приходится до 10% случаев пневмонии и около 5% случаев острого трахеобронхита [8]. *C. pneumoniae* также встречается при остром фарингите и синусите. В последнее время у детей в качестве возбудителя пневмоний нередко выявляется *C. trachomatis* [10]. Легионелла (*L. pneumophila*) выступает в качестве возбудителя в 0,4–2,8% случаев внебольничной пневмонии [4]. Инфекция, вызванная *L. pneumophila*, как правило, протекает тяжело. Этот возбудитель чаще встречается у пожилых больных, курильщиков, лиц, злоупотребляющих алкоголем, у пациентов с хроническими заболеваниями легких и при длительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [8]. Микоплазма (*M. pneumoniae*) — второй по частоте возбудитель острого трахеобронхита (после *S. pneumoniae*). На долю этого микроорганизма приходится также до 13% случаев внебольничной пневмонии [4]. Препаратами выбора при лечении ИНДП, вызванных атипичными возбудителями, являются

макролиды и доксициклин [11] (уровень доказательности В).

H. influenzae и *M. catarrhalis* — наиболее частые возбудители ИНДП у больных ХОБЛ и курящих. На долю *H. influenzae* приходится примерно 2–11% случаев внебольничной пневмонии и 30–59% случаев обострений ХОБЛ [2]. *M. catarrhalis* встречается при обострениях ХОБЛ в 3–22% случаев [2]. *H. influenzae* и *M. catarrhalis* — грамотрицательные микроорганизмы, способные к продукции β-лактамаз, которые делают их устойчивыми к природным полусинтетическим пеницилинам. По данным исследования ПеГАС-1 (2000), резистентность *H. influenzae* к ампициллину в РФ не превышала 4,9% [6]. Препаратами выбора при лечении ИНДП, вызванных *H. influenzae*, являются цефалоспорины III поколения, защищенные пенициллины [11] (В). В РФ доля штаммов *H. influenzae*, резистентных к этим АБП, не превышает 0,5% [6]. К более редким возбудителям относятся *S. aureus*, *P. aeruginosa* и другие грамотрицательные бактерии. На их долю приходится лишь несколько процентов случаев ИНДП, не требующих госпитализации.

■ ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит (трахеобронхит) характеризуется острым началом и продуктивным кашлем. Наиболее часто возбудителями острого бронхита являются вирусы. В большинстве случаев применение АБП не требуется (А) [3]. Назначение антибиотиков может потребоваться в случаях, если кашель и мокрота сохраняются длительное время (С); если заболевание протекает тяжело и требует госпитализации [2, 3] (В); при выделении гнойной мокроты (В).

■ ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ

Несмотря на издание ряда национальных и международных руководств, основывающихся на принципах доказательной медицины, ряд вопросов, касающихся проведения антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ, остаются остро обсуждаемыми. В частности, положение о ключевой роли

бактерий в развитии обострений и определении клинических и биологических маркеров, позволяющих выявить различия между бактериальной и иными причинами обострений ХОБЛ. А также вопрос о том, насколько эффективны те или иные антибактериальные препараты в сравнении друг с другом и плацебо, какой именно антибиотик должен быть назначен пациенту с обострением ХОБЛ [7].

Для обострений ХОБЛ характерны три кардинальных симптома: усиление одышки, увеличение продукции мокроты и гнойный характер мокроты. Современные рекомендации по лечению ХОБЛ (GOLD, 2011) свидетельствуют о необходимости применения антибиотиков при обострении ХОБЛ в следующих клинических ситуациях:

1. При наличии трех кардинальных признаков обострения: усилении одышки, увеличении объема выделяемой мокроты, гнойном характере мокроты.
2. При наличии двух кардинальных признаков обострения, причем обязательным является наличие гнойной мокроты.
3. У пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, требующим проведения механической вентиляции легких.

Выбор оптимального антибактериального препарата для лечения обострения ХОБЛ должен базироваться на четырех основных принципах [9]:

1. Вероятность наличия тех или иных бактериальных возбудителей инфекционного процесса (почти всегда отмечается корреляция между этиологическим фактором обострения и клинической картиной обострения).
2. Тяжесть течения ХОБЛ, которая часто обуславливает колонизацию дыхательных путей определенной бактериальной флорой, а также присутствие более агрессивных возбудителей во время обострений.
3. Наличие факторов риска развития рецидива обострений, что требует от врача назначения более агрессивной антибактериальной терапии.
4. Анализ сведений о факторах резистентности к антибиотикам микроорганизмов, наиболее часто вызывающих обострения ХОБЛ.

К факторам риска развития рецидивов обострений ХОБЛ после проведенного амбулаторного

Таблица 1. Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ

Категория пациентов	Антибиотики для перорального приема	Антибиотики для парентерального применения
А Легкое обострение, отсутствие факторов риска*	β-лактамы (ампициллин, амоксициллин), β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз (амоксициллин/клавуланат), макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины II и III поколений (цефиксим), тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол	
В Обострение средней тяжести + наличие факторов риска	β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз (амоксициллин/клавуланат), фторхинолоны (гемифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)	β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз (амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины II и III поколений, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
С Тяжелое обострение + наличие факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин 750 мг)	Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин 750 мг), β-лактамы с активностью против <i>P. aeruginosa</i>

* Факторы риска негативного исхода при обострении ХОБЛ: наличие сопутствующей патологии, тяжелое течение ХОБЛ, частые обострения (более трех за год), назначение антибактериальной терапии в течение предыдущих 3 месяцев [14].

лечения относят (Dewan и соавт., 2000; Adams и соавт., 2000; Miravittles и соавт., 2002):

- Наличие сопутствующей кардиальной патологии.
- Частые обращения за амбулаторной помощью из-за респираторных проблем.
- Частые обострения ХОБЛ в анамнезе.
- Ухудшение показателя ОФВ₁.
- Потребность в применении длительной оксигенотерапии в амбулаторных условиях.

Идеальный антибиотик для терапии респираторных инфекций должен характеризоваться следующими параметрами:

- Высокой активностью против грамотрицательной и грамположительной флоры.
- Бактерицидным характером действия.
- Высокой концентрацией в слизистой бронхов и альвеолярных макрофагах.
- Удобным режимом назначения: возможность однократного применения в сутки, короткий курс применения.
- Доказанной в клинических исследованиях эффективностью при респираторных инфекциях.
- Высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью.
- Низкой стоимостью.

В качестве препаратов выбора выступают АБП, потенциально эффективные в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [9]: амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, препаратов

второго ряда — макролиды (азитромицин или кларитромицин), фторхинолоны (левофлоксацин), цефуроксим, доксициклин (С).

В таблице 1 представлены все классы антибактериальных препаратов, рекомендованных на сегодняшний день для лечения обострений ХОБЛ в зависимости от тяжести и прогноза заболевания, а также пути введения препарата. При этом пероральный путь введения всегда предпочтительнее. При выборе внутривенного пути введения переход на пероральный прием рекомендуется по мере стабилизации состояния. Основываясь на результатах проведенных клинических исследований, курс антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ должен составлять от 3 до 7 дней (уровень доказательности D).

Принимая во внимание рекомендации по лечению ХОБЛ [13] и данные исследований по резистентности респираторных патогенов, фторхинолоны могут быть отнесены к препаратам первого выбора при средней тяжести и тяжелых обострениях ХОБЛ, в т.ч. с признаками инфицирования *P. aeruginosa*. Данный класс антибактериальных препаратов, наряду с оптимальными фармакокинетическими параметрами и режимом дозирования, обладает высокой стабильностью в отношении β-лактамаз *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, респи-

раторные фторхинолоны характеризуются улучшенной активностью в отношении пенициллиночувствительных штаммов пневмококка [15].

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Различные клинические руководства существенно отличаются по подходам к выбору АБП для амбулаторного лечения пневмонии. В большинстве европейских стран препаратами выбора считают пенициллины, а в США отдают предпочтение макролидам (азитромицин, кларитромицин) [4]. Российские рекомендации указывают в качестве препаратов первого ряда для амбулаторного лечения нетяжелой пневмонии амоксициллин и современные макролиды. Вопрос о выборе между β-лактамым и макролидным АБП в нашей стране остается открытым. Практически во всех регионах РФ уровень резистентности пневмококка к пенициллину значительно выше, чем к эритромицину, и почти в 4 раза выше, чем к новым макролидам (азитромицину) (А).

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

β-лактамные АБП эффективны в отношении большинства возбудителей ИНДП, за исключением атипичных. Природные и полусинтетические пенициллины разрушаются β-лактамазами. Амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины III поколения могут применяться при инфекции, вызванной *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующими β-лактамазы. У большинства β-лактамных АБП концентрация в паренхиме легкого меньше, чем в крови, а в мокроте — намного меньше, чем в слизистой бронхов. Поэтому для успешного лечения требуются большие дозы АБП [21]. Эффективность β-лактамных АБП зависит от времени, в течение которого концентрация препарата превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Для поддержания высокой концентрации требуется их частое введение (исключение — цефтриаксон, назначаемый 1 раз в день). В терапевтических дозах большинство β-лактамов эффективны против штаммов пневмококка, чувствительных к пени-

Клабакс® ОД

КЛАРИТРОМИЦИН

Однократный прием – проверенная эффективность в лечении респираторных заболеваний!

ПРЕИМУЩЕСТВА КЛАБАКСА ОД (кларитромицина) ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

- ✓ Высокие концентрации в очаге инфекции, многократно превышающие МПК90* для основных возбудителей¹
- ✓ иммуномодулирующее действие^{1,2}
- ✓ противовоспалительный эффект^{1,2}
- ✓ улучшает отхождение мокроты¹

РАНВАХУ
Торговая марка фармацевтической компании

¹ Дворецкий Л.И. Место макролидов в лечении обострений хронического бронхита. Consilium Medicum Том 06. – N 10. – 2004
² Ранава С.А. и др. Кларитромидакс: есть ли потенциал использования в XXI веке? УММХ 2005, Т.7, №4, с. 370-388.
 * МПК90 – Минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл или мг/л) антибиотика в отношении 90% чувствительных штаммов.
 Информация для специалистов.
 С более подробной информацией о препарате ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

циллину и с промежуточной чувствительностью. В отношении *H. influenzae* эффективные концентрации создаются при использовании амоксицилина/клавуланата, цефиксима и цефтриаксона (А) [21].

■ МАКРОЛИДЫ

В течение нескольких последних десятилетий антибиотики группы макролидов заняли центральное место в терапии ИНДП благодаря их высокой активности против большинства наиболее часто встречающихся возбудителей и оптимальному профилю безопасности у детей и взрослых. Механизм действия макролидов состоит в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. В результате происходит нарушение процессов транслокации/транспептидации с преждевременным отщеплением растущей тРНК-полипептидной цепочки и прекращением сборки белковой молекулы. Эффективность макролидов зависит от постантибиотического эффекта. Помимо антибактериальной активности макролиды характеризуются комплексным лечебным эффектом (прежде всего противовоспалительным). Клиническое значение имеет взаимодействие с фагоцитами, в результате которого при коротком курсе терапии увеличивается а затем при продолжении приема препарата уменьшается свободнорадикальное окисление и выделение противовоспалительных цитокинов, активируется хемотаксис, фагоцитоз и киллинг. Показана мембраностабилизирующая активность, положительное влияние на мукоцилиарный клиренс и уменьшение секреции слизи. Макролиды накапливаются в больших количествах в фосфолипидном слое мембран лизосом альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, которые составляют самое большое депопрепарата.

Преимущество макролидов заключается в комплексном воздействии на организм: антибактериальном, противовоспалительном, иммуномодулирующем, а также ингибировании «окислительного стресса» (образование агрессивных соединений, повреждающих ткани). Кроме того, макролиды препятствуют адгезии бактерий к поверхности клеток макроор-

ганизма и тормозят экспрессию факторов вирулентности. Ингибирование макролидами синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1, -6, -8, фактор некроза опухоли- α , способствует увеличению секреции противовоспалительных интерлейкинов-2, -4, -10. В отличие от эритромицина новые макролиды (азитромицин и кларитромицин) активны в отношении *H. influenzae* (включая продуцирующие β -лактамазы). Макролиды обладают высокой липофильностью, благодаря чему они лучше накапливаются в тканях и жидкостях респираторного тракта, достигая там более высоких концентраций, чем в плазме. Концентрация новых макролидов в слизистой оболочке бронхов в 5–30 раз превышает сывороточную. Макролиды лучше проникают в клетки эпителия, чем в жидкость на его поверхности.

Представитель «новых макролидов» кларитромицин занимает одно из лидирующих мест на фармацевтическом рынке РФ с широким кругом показаний к применению. Традиционно кларитромицин рассматривался как «амбулаторный» антимикробный препарат, что обусловлено особенностями спектра активности (преимущественно грамположительные бактерии и атипичные микроорганизмы), благоприятным профилем безопасности.

Спектр активности в целом сходен с другими макролидами. Однако кларитромицин характеризуется наиболее высокой активностью в отношении стрептококков, в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*, превосходя такую эритромицина в 2–4 раза. Кларитромицин высокоактивен против атипичных возбудителей. Активность *in vitro* в отношении *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydothila pneumoniae* сравнима с эритромицином, несколько выше в отношении *Legionella pneumophila* и существенно превышает активность эритромицина в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydothila pneumoniae* и *Ureaplasma urealyticum*.

Согласно данным целого ряда клинических исследований, кларитромицин не уступал по эффективности традиционно применяющимся при обострении ХОБЛ β -лактамам антиантибиоти-

кам и фторхинолонам, при этом его клиническая эффективность составляла 82—98%, микробиологическая — от 58 до 98%. Интерес к применению кларитромицина при внебольничных пневмониях обусловлен тем, что он действует как на *S. pneumoniae*, так и на атипичных возбудителей — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*. К несомненным достоинствам препарата можно отнести высокие концентрации в легочной ткани, хорошую переносимость и удобство применения, а также продемонстрированную в десятках исследований клиническую и микробиологическую эффективность. Так, по эффективности кларитромицин не уступал препаратам сравнения — β-лактамам АМП, респираторным хинолонам. Причем, несмотря на растущую в мире резистентность *S. pneumoniae* к макролидам, в клинических исследованиях первой половины 90-х гг. и начала нынешнего столетия препарат демонстрирует сходную клиническую и бактериологическую эффективность. Кларитромицин в отличие от азитромицина создает высокие сывороточные концентрации и обладает лучшим потенциалом в лечении пневмококковой пневмонии.

■ ФТОРХИНОЛОНЫ

Новые (респираторные) фторхинолоны являются антибиотиками широкого спектра, который охватывает практически все наиболее частые возбудители ИНДП. Эти препараты не разрушаются β-лактамазами. Фторхинолоны накапливаются в слизистой бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме. Их концентрация в эпителиальной жидкости очень высока, а внутриклеточные концентрации выше, чем внеклеточные, что объясняет их эффективность при легионеллезной пневмонии. Резистентность типичных возбудителей ИНДП к современным фторхинолонам обычно невелика. Единственное обстоятельство, затрудняющее их использование, — высокая стоимость по сравнению с другими классами АБП.

При тяжелых инфекциях или невозможности применять ЛС внутрь назначают инъекционные лекарственные формы фторхинолонов, которые раз-

работаны для некоторых препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). В настоящее время препараты, имеющие лекарственные формы для парентерального и перорального применения, успешно используют для проведения ступенчатой терапии: после относительно короткого курса внутривенного введения переходят на пероральный прием препаратов. Ступенчатая терапия сопоставима по эффективности с парентеральной, но более удобна для пациентов и медперсонала, позволяет сократить сроки госпитализации и существенно снизить общие затраты на лечение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор АБП при ИНДП в амбулаторных условиях осуществляется обычно эмпирически. Постоянные колебания уровня резистентности респираторных патогенов определяют необходимость проведения локальных эпидемиологических исследований и предъявляют высокие требования к эффективности антибактериальных препаратов, используемых для эмпирической терапии тяжелых обострений ХОБЛ.

В настоящее время наиболее часто для терапии ИНДП рекомендуется применение β-лактамов АБП и новых макролидов. Макролиды используются при обострениях ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, внебольничной пневмонии нетяжелого течения в виде монотерапии. Кроме того, возрастающая роль макролидов объясняется тем, что данный класс антибактериальных препаратов обладает рядом противовоспалительных свойств, что, возможно, найдет свое применение при хронических бактериальных (у пациентов с муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью), в т.ч. внутриклеточных, инфекциях (хламидиозах, микоплазмозах).



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.