

Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций доказательной медицины

В.В. Архипов

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].

Напомним, что в современных руководствах по терапии ИНДП [4] приняты 4 уровня доказательности: А, В, С, D, причем наибольший вес при принятии решений в клинической практике должны иметь рекомендации с уровнем доказательности А и В.

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 (С) [3–5].

S. pneumoniae (пневмококк) 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 (эритромицин и новые макролиды, например азитромицин).

Единственным механизмом резистентности пневмококка к АБП является модификация пенициллинсвязываю-

щих 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, составляет 4,1%, реже встречается устойчивость к эритромицину (2,6%) и азитромицину [6].

Роль вирусов в этиологии ИНДП долгое время недооценивалась. На сегодняшний день считается, что **вирусы** являются не только основными возбудителями острого бронхита, но нередко встречаются 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]. Назначение АБП при ИНДП, вызванных вирусами, не только нецелесообразно, но и отрицательно влияет на исход заболевания (А) [3]. С другой стороны, идентификация вирусов является достаточно дорогостоящей и трудновыполнимой. В связи с этим у больных с клиникой острой вирусной инфекции рекомендуется [3]:

- назначение амантадина, если от появления симптомов до начала лечения прошло менее 2 сут (А);
- назначение АБП в случаях тяжелой инфекции и/или при появлении гнойной мокроты (В).

У больных ХОБЛ ежегодная вакцинация против гриппа не только уменьшает число обострений заболевания, но и вдвое сокращает смертность от гриппа, что делает ее необходимым компонентом лечения (А) [9].

Атипичные микроорганизмы не выявляются при рутинном микробиологическом исследовании, так как 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 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, а при легионеллезной пневмонии – макролиды в сочетании с рифампицином [11] (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].

Владимир Владимирович Архипов – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова.

H. influenzae и *M. catarrhalis* – грамотрицательные микроорганизмы, способные к продукции β-лактамаз, которые делают их устойчивыми к природным и полусинтетическим пенициллинам. По данным исследования ПеГАС-1 (2000 г.), резистентность *H. influenzae* к ампициллину в РФ не превышала 4,9% [6].

Препаратами выбора при лечении ИНДП, вызванных *H. influenzae*, являются цефалоспорины III поколения, доксициклин, защищенные пенициллины, азитромицин [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 применения АБП не требуется (А) [3].

Антибиотики можно назначать [2, 3]:

- если кашель и мокрота сохраняются длительное время (С);
- если заболевание протекает тяжело и требует госпитализации (В);
- при выделении гнойной мокроты (В).

В таких случаях более предпочтительны макролиды (эритромицин, азитромицин) или тетрациклин [2, 3].

Больные с острым бронхитом на фоне гриппа должны получать противовирусные препараты (А): амантадин, римантадин (по 100 мг дважды в день в течение 5–7 дней) или ингибиторы нейраминидазы (занамивир).

Обострение ХОБЛ

Для обострений ХОБЛ (хронического обструктивного бронхита) характерны три кардинальных симптома: усиление одышки, увеличение продукции мокроты и гнойный характер мокроты. Anthonisen N. et al. [13] предло-

Таблица 1. Выбор АБП у больных с обострением хронического бронхита [17]

Клинические особенности	Предполагаемый возбудитель	Выбор АБП
Молодой возраст, менее 4 обострений бронхита в год, нет сопутствующих заболеваний, ОФВ ₁ > 50%	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i> , обычно чувствительные к β-лактамам	Макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины, доксициклин
Обычно возраст > 65 лет, > 4 обострений бронхита в год, или сопутствующие заболевания, или 35% < ОФВ ₁ < 50%	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i> , нередко резистентные к β-лактамам АБП; грамотрицательные микроорганизмы	Фторхинолоны или амоксициллин/клавуланат
Хроническая бронхиальная инфекция (бронхоэктазы, муковисцидоз и т.п.), потребность в постоянной ГКС-терапии, частые (более 4 раз в год) курсы АБП или ОФВ ₁ < 35%	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i> в сочетании с грамотрицательной флорой; <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i> , продуцирующие β-лактамазы; <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны, активные в отношении <i>P. aeruginosa</i> (ципрофлоксацин)

Обозначения: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

жили выделять три типа обострений ХОБЛ: I тип (имеются все три кардинальных симптома); II тип (два симптома из трех); III тип (только один симптом). Наиболее эффективным применением АБП оказалось у больных с обострением I типа и в меньшей степени II типа (В) [14].

Доказана эффективность при обострении ХОБЛ азитромицина, амоксициллина, ко-тримоксазола, пенициллина, тетрациклина (А) [15].

GOLD рекомендует назначать АБП у больных с обострением ХОБЛ I типа (В). В качестве препаратов выбора выступают АБП, потенциально эффективные в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (С) [9].

В Европейском руководстве по терапии ИНДП [3] в качестве препаратов выбора названы амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, препаратов второго ряда – макролиды (азитромицин или кларитромицин), фторхинолоны (офлоксацин или ципрофлоксацин), цефуроксим, доксициклин (С).

Niederman M.S. [17] предложил схему назначения АБП при обострениях ХОБЛ с учетом клинических данных, риска выявления антибиотикорезистентных штаммов и особенностей антибиотиков (С) (табл. 1).

Внебольничная пневмония

АБП показаны всем больным пневмонией (А) [3]. Различные клинические руководства существенно отличаются по подходам к выбору АБП для амбулаторного лечения пневмонии (табл. 2) (С). В большинстве европейских стран препаратами выбора считают пенициллины, а в США отдают предпочтение новым макролидам (азитромицин) [4].

Российские рекомендации указывают в качестве препаратов первого ряда для амбулаторного лечения тяжелой пневмонии амоксициллин и современные макролиды. Вопрос о выборе между β-лактамным 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). Это обстоятельство должно способствовать преимущественному использованию макролидов, особенно у молодых больных (С).

Для лечения пневмонии у детей до 5 лет предпочтение следует отдавать амоксициллину (В), а у детей старше 5 лет препаратами выбора являются макролиды (С) [7].

Основные АБП

Идеальный АБП для терапии ИНДП должен обладать рядом свойств:

- активность в отношении наиболее частых возбудителей ИНДП;
- резистентность к β-лактамазам;
- хорошее проникновение в мокроту и ткани легких;
- высокий комплайнс (желательна возможность приема 1–2 раза в сутки);
- оптимальное отношение стоимость–эффективность.

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

Таблица 2. Выбор АБП для амбулаторной терапии пневмонии

Страна	Препараты выбора
Франция [18]	Амоксициллин или макролиды
Италия [18]	Амоксициллин/клавуланат ± макролиды
Испания [18]	Пенициллин или эритромицин
Европейское респираторное общество [3]	Аминопенициллины, тетрациклин, пероральные цефалоспорины, фторхинолоны III поколения, макролиды
Великобритания [4]	Амоксициллин или макролиды
США [19]	Азитромицин
США [20]	Макролиды (азитромицин, кларитромицин) или доксициклин
РФ [6]	Амоксициллин, новые макролиды

H. influenzae и *M. catarrhalis*, продуцирующими β-лактамазы.

У большинства β-лактамов 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-лактамов 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 пенициллину и с промежуточной чувствительностью. В отношении *H. influenzae* эффективные концентрации создаются при использовании амоксициллина/клавуланата, цефиксима и цефтриаксона (А) [21].

Макролиды

Эритромицин высокоактивен против пневмококка и атипичных микроорганизмов. В отличие от эритромицина новые макролиды (азитромицин и кларитромицин) активны в отношении *H. influenzae* (включая продуцирующие β-лактамазы). В отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* азитромицин значительно превосходит другие макролиды, но уступает кларитромицину по активности против легионеллы.

Макролиды обладают высокой липофильностью, благодаря чему они лучше накапливаются в тканях и жидкостях респираторного тракта, достигая там более высоких концентраций, чем в плазме. Наиболее показательны в этом плане новые макролиды: клари-

тромицин накапливается в легочной паренхиме в концентрации, которая в 3–5 раз выше, чем при введении аналогичной дозы эритромицина. Азитромицин обладает примерно такими же свой-

ствами, кроме того, его концентрация в ткани легкого сохраняется на очень высоком уровне в течение 48–96 ч после однократного введения.

Концентрация новых макролидов в слизистой бронхов в 5–30 раз превышает сывороточную. Макролиды лучше проникают в клетки эпителия, чем в жидкость на его поверхности. Однако азитромицин после однократного перорального приема в дозе 500 мг достигает в выстилающей эпителий жидкости концентрации в 17,5 раз большей, чем МПК₉₀ для *S. pneumoniae* [21].

Для терапии ИНДП, вызванных атипичными (внутриклеточными) возбудителями, особое значение имеет концентрация АБП в альвеолярных макрофагах. В отличие от β-лактамов АБП эритромицин способен накапливаться в макрофагах в концентрации, в 15 раз превышающей его концентрацию во внеклеточном пространстве. Азитромицин накапливается в макрофагах не менее активно, при этом максимальная концентрация препарата в макрофагах сохраняется в течение примерно 48 ч [21].

Большинство современных макролидов назначаются 1–2 раза в день, что обеспечивает оптимальный комплайнс, но их стоимость несколько выше, чем у β-лактамов АБП.

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 кон-

центрации выше, чем внеклеточные, что объясняет их эффективность при легионеллезной пневмонии.

Резистентность типичных возбудителей ИНДП к современным фторхинолонам обычно невелика.

Единственное обстоятельство, затрудняющее использование этих АБП, – их очень высокая стоимость.

Заключение

Выбор АБП при ИНДП в амбулаторных условиях осуществляется обычно эмпирически. В настоящее время наиболее часто для терапии ИНДП рекомендуется применение β-лактамов АБП и новых макролидов.

В общем случае азитромицин обладает преимуществами при лечении детей старше 5 лет и пациентов без хронических заболеваний легких.

Амоксициллин/клавуланат может применяться при амбулаторном лечении обострений ХОБЛ, а амоксициллин является препаратом выбора при нетяжелой пневмонии у детей младше 5 лет.

Широкое применение респираторных фторхинолонов ограничено их высокой стоимостью и нецелесообразно при нетяжелой ИНДП. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

От редакции

В настоящее время в России начато производство препарата азитромицина Азитрокс (Ай Си Эн, Россия). Оценка биоэквивалентности двух препаратов азитромицина в капсулах для приема внутрь – Азитрокс (Ай Си Эн) и Сумамед (Плива, Хорватия) – проведена в Проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН под руководством академика РАМН В.Г. Кукеса. Перекрестное рандомизированное исследование осуществлялось в соответствии с “Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов” на 18 здоровых добровольцах. Проведенные фармакокинетические исследования свидетельствуют о биоэквивалентности капсул Азитрокс и Сумамед, что позволяет рекомендовать Азитрокс для широкого клинического применения.