Г.Б. СЕЛИВАНОВА, д.м.н., профессор

ЭКОАНТИБИОТИКИ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ:

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

В статье приведены данные о рациональных принципах антибиотикотерапии в пульмонологии с учетом профилактики развития дисбактериоза кишечника. Представлена информация о новом классе антибактериальных препаратов – экоантибиотиков, обладающих высокой антимикробной активностью и низким риском патогенного влияния на нормальную микрофлору кишечника.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, экоантибиотики

Наступление осенне-зимнего периода традиционно ассоциируется с увеличением частоты заболеваемости патологией респираторного тракта и необходимости назначения антибактериальной терапии. Пациентам с заболеваниями нижних дыхательных путей (НДП) назначение антибиотиков требуется в 45% случаев [1]. Статистика обращений пациентов с заболеваниями НДП, требующих назначения антимикробной терапии, свидетельствует о том, что среди показаний лидирует хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 82,8% обращений и пневмония – 17,1% обращений [2].

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока. Ограничение воздушного потока имеет неуклонно прогрессирующий характер и вызвано аномальной воспалительной реакцией легочной ткани в ответ на раздражение различными патогенами и газами (табачный дым и др.). Ключевой признак заболевания – хронический продуктивный (с отхождением мокроты) кашель на протяжении минимум 3 мес. в течение 2 последовательных лет при исключении других заболеваний (туберкулез, сердечная недостаточность и др.) [7].

Обострение ХОБЛ – остро возникающее ухудшение состояния пациента в течение ≥ 2 последовательных дней.

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии N.R. Anthonisen et al. [11]:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- изменение характера мокроты (со слизистой на слизисто-гнойную или гнойную).

Типы обострения ХОБЛ:

- наличие всех трех вышеуказанных критериев – **I тип**;
- наличие двух критериев – **II тип**;
- наличие одного критерия – **III тип**.

При обострении ХОБЛ также наблюдается усиление кашля.

Этиология развития обострения ХОБЛ в 80% случаев представлена инфекцией респираторного тракта, в 20% случаев – неинфекционными причинами (воздействие аэрополлютантов окружающей среды, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, декомпенсация сердечной недостаточности,

ухудшение течения ишемической болезни сердца, аритмии, ошибочное назначение седативных или наркотических ЛС и др.) [12].

Бактериальных возбудителей выделяют из мокроты / бронхиального секрета у 40–50% пациентов с признаками обострения ХОБЛ (*табл. 1*).

Таблица 1. ХОБЛ. Основные возбудители

Особенности нозологической формы	Основной возбудитель
Простое (неосложненное) обострение	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *M. catarrhalis*
Осложненное обострение: ■ возраст > 65 лет ■ ОФВ (объем форсированного выдоха) 35–50% ■ тяжелая одышка ■ наличие серьезных сопутствующих заболеваний ■ частые обострения (от 4 раз в год) ■ использование АМП, глюкокортикоидов в последние 3 мес.	*H. influenza* *S. pneumonia* *M. atarrhalis* *Enterobacteriaceae*
Осложненное обострение: ■ ОФВ <35% ■ бронхоэктатическая болезнь ■ хроническое отделение гнойной мокроты ■ предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *M. catarrhalis* *Enterobacteriaceae* *P. aeruginosa*

Антибактериальная терапия при ХОБЛ показана в следующих случаях: обострение 1-го типа, обострение 2-го типа при наличии гнойной мокроты, любое обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции легких [5]. При выборе антибиотика учитывают: возраст пациента, выраженность бронхиальной обструкции, частоту обострений, наличие хронических сопутствующих заболеваний, предшествующие госпитализации, предшествующее применение глюкокортикоидов и антибиотиков [12] (*табл. 2*).

Продолжительность антибиотикотерапии ХОБЛ составляет 7–14 дней.

В случае клинической неэффективности, рецидива или возникновения нового обострения ХОБЛ в течение 3 мес. после проведения курса антибиотикотерапии назначают антибиотик, относящийся к другому классу антимикробных препаратов [6].

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких.

Заболеваемость пневмонией в РФ составляет от 3 до 8 на 1 тыс. населения и достигает более 1,5 млн человек в год. До 20% больных пневмонией в связи с тяжестью состояния госпитализируются. Смертность от внебольничных пневмоний достигает 2–3%. В США данная патология занимает 6-е место в структуре летальности. Пневмония – самая

Таблица 2. Терапия ХОБЛ

Особенности нозологической формы	Препараты выбора	Альтернативные
Простое (неосложненное) обострение	**ЭКОБОЛ** (амоксициллин) **ЭКОЗИТРИН** (кларитромицин) **ЭКОМЕД** (азитромицин)	**ЭКОКЛАВ** (амоксициллин/клавуланат) **ЭКОЛЕВИД** (левофлоксацин)
Осложненное обострение: ■ возраст > 65 лет ■ ОФВ (объем форсированного выдоха) 35–50% ■ тяжелая одышка ■ наличие серьезных сопутствующих заболеваний ■ частые обострения (от 4 раз в год) ■ использование АМП, ГКС в последние 3 мес.	**ЭКОКЛАВ** (амоксициллин/клавуланат) **ЭКОЛЕВИД** (левофлоксацин)	
Осложненное обострение: ■ ОФВ <35% ■ бронхоэктатическая болезнь ■ хроническое отделение гнойной мокроты ■ предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты	Фторхинолоны с антисинегнойной активностью: **ЭКОЦИФОЛ** (ципрофлоксацин) **ЭКОЛЕВИД** (левофлоксацин)	

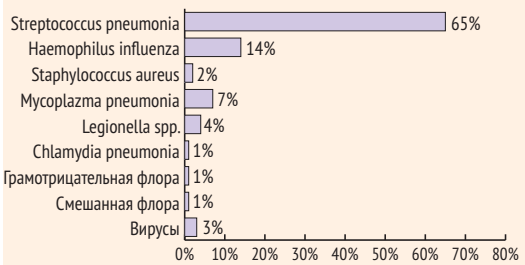
частая причина смерти от инфекционных заболеваний [9].

Заболеваемость пневмонией в РФ составляет от 3 до 8 на 1 тыс. населения и достигает более 1,5 млн человек в год. До 20% больных пневмонией в связи с тяжестью состояния госпитализируются. Смертность от внебольничных пневмоний достигает 2–3%

Пневмония всегда сопровождается: наличием внутриальвеолярной экссудации, лихорадочной реакцией и интоксикацией. Клинически значимым является подразделение пневмонии на: внебольничную и нозокомиальную (госпитальную, внутрибольничную). Такое деление пневмоний никак не связано с тяжестью их течения. Единственный критерий – окружение, в котором развилась пневмония [13].

Среди этиологических факторов внебольничной пневмонии лидирует Str. pneumonie – 65%, далее следуют Haem. influenze – 14% и Mycoplasma pneumonie – 7% [3]. Этиологическими факторами пневмонии в 3% случаев соответственно являются вирусы и смешанная флора (*рис. 1*).

Рисунок 1. Этиологические факторы внебольничной пневмонии



В соответствии с согласительными рекомендациями РРО/МАКМАХ (2009 г.) эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых для лечения в амбулаторно-поликлинических условиях у больных без сопутствующих заболеваний, не принимавших последние 3 мес. антимикробные препараты, предусматривает назначение внутрь амоксициллина или макролидов (кларитромицин, джозамицин, спирамицин) [13].

В соответствии с тем же алгоритмом у больных с сопутствующими заболеваниями или принимавших последние 3 мес. антимикробные препараты антибиотиками выбора являются амоксициллин/клавуланат 0,625 г 3 раза в сутки (внутрь) ± макролид (внутрь) или респираторный фторхинолон (левофлоксацин) (внутрь) (*табл. 3*).

Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых*

Клинический «сценарий»	Антибиотики выбора
Лечение в амбулаторных условиях	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 мес. АМП	**ЭКОБОЛ (**амоксициллин) внутрь *или* **ЭКОМЕД (**макролид**) внутрь
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие последние 3 мес. АМП	**ЭКОКЛАВ** (амоксициллин/клавуланат) 0,625 г 3 раза в сутки внутрь **ЭКОМЕД** (макролид) внутрь *или* **ЭКОЛЕВИД (**левофлоксацин, респираторный фторхинолон) внутрь

* согласительные рекомендации РРО/МАКМАХ (2009 г.)
** кларитромицин, джозамицин, спирамицин

Прогностически очень важным является быстрое, не позже 4 ч после постановки диагноза, начало антимикробной терапии. При неосложненной внебольничной пневмонии антибиотикотерапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела. Длительность лечения обычно составляет 7–10 дней [13].

При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной, хламидийной или легионеллезной пневмонии продолжительность антибактериальной терапии должна быть большей из-за риска рецидива инфекции – 2–3 нед. [13].

Безопасность и переносимость не менее важны, чем эффективность при выборе антибиотика. Важен индивидуальный подход к терапии каждого

пациента. Максимальная эффективность и минимальная токсичность препаратов должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [17]. Нежелательные лекарственные реакции, вызванные антибиотиками – каждый 5-й случай обращения за медицинской помощью [10]. Причем мнения зарубежных и российских специалистов едины в том, что все классы антибиотиков широкого спектра действия в той или иной степени угнетают нормальную микрофлору толстого кишечника, что может привести к избыточному росту C. difficile, последующему высвобождению токсинов A и B и развитию антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) [8].

В связи с этим принципы рациональной антибиотикотерапии включают: применение антибиотиков только по показаниям; выбор препарата исходя из чувствительности возбудителя; правильную дозировку, режим приема, продолжительность и методы введения; обязательно учитывать общее состояние больных, возраст, пол, состояние иммунной системы, сопутствующие заболевания и беременность. Кроме того, при подборе антибиотика необходимо знать состояние антибиотикорезистентности в среде, окружающей больного (отделение, больница, географический регион) [16].

Как известно, клиника дисбактериоза кишечника включает: синдром желудочно-кишечной диспепсии, синдром нарушения пищеварения, астеновегетативный синдром, гиповитаминоз и аллергический синдром. Причем пациенты с патологией желудочно-кишечного тракта являются зоной особого внимания. Поскольку у большинства пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта диагносцируются изменения со стороны микрофлоры и ее активности, возможности влияния на вероятность возникновения и выраженность негативных эффектов антибиотикотерапии включают применение препаратов, способствующих нормализации микробиоценоза кишечника.

Принципиально новым направлением в профилактике развития дисбактериоза является вне-

дрение в клиническую практику нового поколения антибактериальных препаратов – экоантибиотиков, содержащих в одной лекарственной форме – таблетке – необходимый антибактериальный компонент в сочетании с высокоэффективным пребиотиком – лактулозой.

Оригинальный состав экоантибиотика является разработкой российских ученых и заключается в комбинации антибиотика в стандартной дозировке с лактулозой ангидро, имеющей высокую степень очистки от примесей.

Принципиально новым направлением в профилактике развития дисбактериоза является внедрение в клиническую практику нового поколения антибактериальных препаратов – экоантибиотиков, содержащих в одной лекарственной форме – таблетке – необходимый антибактериальный компонент в сочетании с высокоэффективным пребиотиком – лактулозой

По противомикробной активности экоантибиотики эквивалентны оригинальным представителям класса антибиотиков (подтверждено заключениями о биоэквивалентности), по профилю безопасности значительно превосходят их. Экоантибиотики сохраняют микробиоценоз кишечника, поскольку негативное влияние антибактериального компонента экоантибиотика на кишечную микрофлору нивелируется протективным действием на нее лактулозы ангидро. Лактулоза обладает доказанным пребиотическим эффектом и используется в клинической практике с 1957 г. На фоне применения лактулозы в качестве пребиотика отмечено достоверное увеличение количества лакто- и бифидобактерий [15].

Эффективность и безопасность экоантибиотиков Экобола и Экозитрина в отношении кишечного биоценоза продемонстрирована в результате сравнительного исследования влияния экоантибиотиков и традиционных антибиотиков-аналогов, входящих в стандартные схемы антихеликобактерной терапии [4].

Включение в схемы антихеликобактерной терапии Экобола и Экозитрина нивелировало характерные для антибиотиков нежелательные явления, связанные с их неблагоприятным воздействием на состояние микробиоценоза кишечника. Экоантибиотики в процессе антихеликобактерной терапии обеспечивали повышение эффективности эрадикационной терапии вследствие того, что они обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем традиционные антибиотики, повышают приверженность пациентов к лечению и позволяют добиться высокого комплаенса по соблюдению режимов приема препаратов [4].

Оценка клинических результатов 14-дневного курса Экозитрина и кларитромицина проведена у пациентов с острым риносинуситом. Использование Экозитрина в качестве антибактериальной терапии значительно снижало негативное влияние антибактериального компонента на кишечную микрофлору [14].

Режим дозирования экоантибиотиков в пульмонологии представлен в *таблице 4*.

Таблица 4. Режим дозирования экоантибиотиков в пульмонологии

Препарат	Дозировка	Кратность приема
	взрослые, внутрь	
ЭКОБОЛ (амоксициллин)	0,5 г 1 г	каждые 8 ч каждые 12 ч
ЭКОКЛАВ (амоксициллин/клавуланат)	0,625 г 0,875 г	каждые 8 ч каждые 12 ч
ЭКОЗИТРИН (кларитромицин)	0,5 г	каждые 12 ч
ЭКОМЕД (азитромицин)	0,5 г 0,5 г и 0,25 г	3-дневный курс: каждые 24 ч 5-дневный курс: 0,5 г в 1-й день, затем по 0,25 г каждые 24 ч
ЭКОЦИФОЛ (ципрофлоксацин)	0,5–0,75 г	каждые 12 ч
ЭКОЛЕВИД (левофлоксацин)	0,5–0,75 г	каждые 24 ч

Экоантибиотики сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе антибиотикотерапии, препятствуют развитию антибиотико-ассоциированной диареи, за счет иммуномодулирующей активности бифидобактерий поддерживают иммунный статус и обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем классические однокомпонентные антибиотики

Таким образом, лактулоза в составе экоантибиотиков снижает побочное действие антибиотиков на кишечную нормофлору, не взаимодействует с молекулой антибиотика в составе лекарственной формы, не влияет на фармакокинетику, клиническую эффективность антибиотика и моторику кишечника, т. к. используется в составе экоантибиотика в пребиотической дозе.

В настоящее время экоантибиотики представлены в самых востребованных классах антибиотиков, высокоэффективны против основных классов возбудителей, биоэквивалентны оригинальным антибиотикам и имеют преимущества по профилю безопасности. Экоантибиотики сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе антибиотикотерапии, препятствуют развитию антибиотико-ассоциированной диареи, за счет иммуномодулирующей активности бифидобактерий поддерживают иммунный статус и обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем классические однокомпонентные антибиотики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина А.В. Острый бронхит: современные представления // Украинский медицинский журнал. 2010. №6.
2. Белобородова В.Б., Климко Н.Н., Козлов Р.С. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. 2009.
3. Бова А.А., Крыжановский В.Л. Этиология пневмоний // Медицинские новости. 2000. №7.
4. Буторова Л.И., Плавник Т.А. Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотико-ассоциированной диареи // Лечащий врач. 2013. №5. С. 1–8.
5. Емельянов А.В. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2004. №8.
6. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Пучнина Т.В. Современные режимы антибактериальной терапии инфекции нижних дыхательных путей // Лечащий врач. 2011. №9.
7. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А. Хронические обструктивные болезни легких: современный взгляд на клинику, диагностику и лечение // Рациональная фармакотерапия. 2008. №1.
8. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции, вызванной Cloctridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. №3.
9. Соколов А.А. Место амоксициллина/клавуланата в терапии внебольничной пневмонии // Фарматека. 2003. №13.
10. Стецюк О.У., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. №1. С. 67–84.
11. Ташкин Д.П. Профилактика и лечение обострений ХОЗЛ // Здоровье Украины. 2010. №2. С. 9–12.
12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. 2005.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.
14. Янов Ю.К., Коноплев О.И., Науменко Н.Н. Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы антибиотикотерапии острых бактериальных риносинуситов // Российская оториноларингология. 2010. №3. С. 181–194.
15. Ballongue J., Crociani J., Grill J.P. In vitro study of the effect of lactulose and lactitol on growth and metabolism of intestinal bacteria // Gut. 1995. No37 (Suppl. 2). A48.
16. Frank U., Tacconelli E. The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy // Springer Medizin. Verlag. Heidelberg. 2012.
17. Гиссенс К. Оценка качества антимикробной химиотерапии // International Journal of Antimicrobial Agents. 2001. №17. С. 9–19.