

Ингаляционная антибактериальная терапия при инфекциях нижних дыхательных путей

С.Н. Авдеев

Клинические и экономические последствия инфекций нижних дыхательных путей, вызванных мультирезистентными бактериями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., и отсутствие новых антибиотиков, активных по отношению к этим патогенам, стимулируют интерес ко всё более широкому использованию ингаляционных **антибактериальных препаратов** (АБП) [1].

Высокая эффективность ингаляционных антибиотиков (тобрамицина, колистиметата и др.) впервые была доказана у больных муковисцидозом – генетическим заболеванием, при котором патологические изменения в легких характеризуются развитием хронического гнойного бронхита и **бронхоэктазов** (БЭ) [2–5].

Терапия аэрозольными препаратами полимиксина и аминогликозидов создает высокие их концентрации в легочной ткани, в то время как сывороточные концентрации очень малы [6–8]. D.E. Geller et al. показали, что у 95% больных муковисцидозом, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, концентрация препарата в мокроте приблизительно в 25 раз превышала минимальную ингибирующую концентрацию для *Pseudomonas* spp., а его уровень в сыворотке был ничтожным [9]. В другом исследовании, в котором проводилось прямое измерение концентрации антибиотиков в ткани легких (в исследование были включены больные с раком легкого, ингаляции проводили перед хирургической операцией), при однократной ингаляции тобрамицина в дозе 300 мг в ткани легких создавалась концентрация препарата 4–6 мкг/г ткани [10].

Высокие концентрации АБП в бронхиальном секрете и ткани легких повышают эффективность терапии, что особенно актуально для тех антибиотиков, которые должны иметь высокую концентрацию для эффективного киллинга бактерий [2, 11]. Эффективная доставка АБП в бронхоальвеолярное пространство у больных с легочными инфекциями может улучшить ответ на проводимую терапию вследствие уменьшения объема трахеобронхиального секрета, снижения бактериальной нагрузки, уменьшения продукции нейтрофилами и макрофагами провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 β и фактор некроза опухоли α), а также усиления высвобождения из клеток эпителия рас-

творимых молекул внутриклеточной адгезии (sICAM-1), которые снижают активность нейтрофильных эластаз [12].

Значительный прогресс, достигнутый в создании новых средств доставки медицинских аэрозолей, заметно изменил эффективность терапии ингаляционными АБП. У больных муковисцидозом при использовании обычного струйного небулайзера депозиция АБП в бронхиальном дереве составляет около 10–20%, а при использовании мембранных небулайзеров – более 50% [13, 14].

Большое значение имеет и форма АБП, используемого для небулайзерной терапии. В клинической практике для ингаляций достаточно часто используются препараты, предназначенные для внутривенного введения. Однако в силу своих физико-химических свойств (низкий pH, переменная осмолярность, наличие фенола и бисульфитов в качестве стабилизаторов) данные препараты при ингаляционном введении могут приводить к раздражению слизистых оболочек дыхательных путей, кашлю, бронхоспазму, заложенности в грудной клетке и болевым ощущениям, что значительно ухудшает переносимость такой терапии [15].

Ингаляционные АБП при бронхоэктазах

По данным крупных эпидемиологических исследований, на пациентов с бронхоэктазами, у которых имеется хроническая инфекция *P. aeruginosa*, приходится до 80% всех ресурсов, затрачиваемых на борьбу с БЭ [16]. Основные расходы приходятся на ведение больных с БЭ в стационаре во время обострения, когда контроль бактериальной инфекции не может быть достигнут в амбулаторных условиях. Особой проблемой в лечении пациентов с БЭ является частая резистентность *P. aeruginosa* к антисингнойным антибактериальным препаратам, например к ципрофлоксацину [17]. Поскольку значительная доля больных с БЭ, как и больные муковисцидозом, имеет хроническую инфекцию *P. aeruginosa*, то некоторые успешные подходы к терапии муковисцидоза сегодня используются и для лечения пациентов с БЭ [18].

Первое исследование по изучению эффективности ингаляционного тобрамицина у больных с обострением бронхоэктазии и хронической инфекцией *P. aeruginosa* было проведено D. Bilton et al. [17]. В исследование было включено 53 взрослых больных с БЭ из 17 исследовательских центров Великобритании и США. Сравнивали два режима антибактериальной терапии: ципрофлоксацином

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

перорально и комбинацией ципрофлоксацина с ингаляционным тобрамицином. Добавление ингаляционной терапии тобрамицином увеличивало микробиологическую эффективность антибактериальной терапии, но не давало достоверного клинического преимущества по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином. В группе ингаляционной терапии тобрамицином у больных с БЭ достоверно чаще отмечались нежелательные респираторные эффекты, особенно свистящие хрипы (50 против 15%). Хотя сами по себе эти явления обычно не требовали отмены ингаляционного антибиотика, они могли маскировать клиническое преимущество ингаляционной терапии тобрамицином. Кроме того, необходимо указать, что в исследование не включались пациенты, инфицированные резистентными штаммами *P. aeruginosa* (чего не было в других исследованиях). Возможно, что при отсутствии этого критерия исключения в дизайне исследования было бы более явным преимущество режима с ингаляционной антибактериальной терапией.

В другом исследовании у 37 стабильных больных с БЭ (не связанными с муковисцидозом) с хронической синегнойной инфекцией ингаляционная терапия тобрамицином в течение 28 дней привела к значительному снижению бактериальной нагрузки в мокроте [19, 20]. К концу периода терапии у больных, получавших ингаляционную антибактериальную терапию, концентрация *Pseudomonas* spp. в мокроте снизилась в среднем на 4,5 логарифмических единицы, а у 35% была достигнута полная эрадикация патогена. Ни у одного пациента из группы плацебо эрадикации добиться не удалось. Развитие резистентности возбудителя к используемому антибиотику было отмечено к концу исследования у 4 больных (11%). Улучшение клинической картины также достоверно чаще отмечалось у больных, ингалировавших тобрамицин, хотя у них чаще наблюдались и нежелательные респираторные эффекты (боли в грудной клетке, свистящие хрипы и одышка).

Достоверное улучшение клинической картины и качества жизни у больных с БЭ было отмечено и при использовании последовательных 14-дневных курсов ингаляционного тобрамицина (с перерывами на 14 дней между курсами) [21]. В представленных работах ингаляционная терапия тобрамицином приводила к развитию обратимых нежелательных эффектов со стороны респираторной системы у 20–30% пациентов [19, 21].

В настоящее время при БЭ изучаются и другие ингаляционные АБП. Все они были созданы для лечения пациентов с муковисцидозом, но могут оказаться эффективными и в случае БЭ, особенно у пациентов с хронической синегнойной инфекцией. Сейчас проводится рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности ингаляционного азтреонама у больных с БЭ (данный препарат был недавно одобрен для терапии муковисцидоза) [22]. Получены первые данные о возможности использования у пациентов с БЭ ингаляционного липосомального ципрофлоксацина: по результатам исследования II фазы 28-дневная терапия препаратом привела к снижению concentra-

ции *Pseudomonas* spp. в мокроте на 4 логарифмических единицы [23]. Другой новый препарат – ингаляционный липосомальный амикацин – показал свою безопасность при использовании у больных с БЭ в течение 28 дней [24].

Ингаляционные АБП при нозокомиальной пневмонии

Среди возбудителей **нозокомиальной пневмонии** (НП) ведущее место занимают микроорганизмы с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Klebsiella* spp. [25]. Нозокомиальная пневмония, вызванная этими резистентными бактериями, характеризуется высокой общей и атрибутивной летальностью по сравнению с пневмонией, вызванной другими патогенами. Это может объясняться тем фактом, что начальная антимикробная терапия часто не является адекватной для этих возбудителей или назначается слишком поздно [26, 27].

Ингаляционные АБП могут использоваться с целью профилактики НП у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом не было отмечено развития резистентности микроорганизмов к данным АБП [1]. Кроме того, добавление ингаляционного АБП к системным АБП хорошо переносится больными и приводит к повышению эффективности терапии НП [28].

Ингаляционная терапия АБП для предотвращения или лечения НП используется довольно давно. В 1963 г. G. Pino et al. представили первый успешный опыт аэрозольной терапии колимицином при “нагноительных” заболеваниях легких [29]. Однако последующие исследования не подтвердили эффективность ингаляционных АБП для профилактики и лечения НП [30].

К сожалению, работ, посвященных ингаляционным АБП при НП, пока немного. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 38 больных **вентилятор-ассоциированной пневмонией** (ВАП), комбинацию системных антибиотиков и аэрозольного тобрамицина сравнивали с комбинацией системных антибиотиков и плацебо (аэрозоль физиологического раствора) [28]. В группе тобрамицина к 10-му дню терапии было эксугировано 35% больных, а в группе сравнения – 18%.

В ретроспективном сравнительном исследовании у больных ВАП, в котором изучалось добавление ингаляционного или внутривенного тобрамицина к другому системному АБП, было показано, что клиническое разрешение пневмонии чаще достигалось у больных, получавших ингаляционную терапию. Кроме того, число дней, свободных от ИВЛ, также было больше при ингаляционной терапии (24 ± 3 против 14 ± 13 дней) [31].

В ретроспективном исследовании типа “случай–контроль” у 18 больных ВАП сравнивали эффективность комбинации ингаляционных аминогликозидов и внутривенного АБП с комбинированной терапией, включавшей системные аминогликозиды [12]. У больных из группы ингаляционной терапии значительно чаще достигалось кли-

ническое (81 против 31%; $p < 0,01$) и бактериологическое (77 против 8%; $p < 0,0006$) разрешение ВАП. Ингаляционная терапия хорошо переносилась: ни у одного больного не возникло почечной недостаточности, тогда как этот нежелательный эффект развился у 31% пациентов, получавших аминогликозиды внутривенно.

В ретроспективном исследовании у 49 больных ВАП эффективность ингаляционного тобрамицина в комбинации с внутривенным АБП изучали в сравнении с двумя внутривенными АБП [32]. Включение в терапию ВАП ингаляционного препарата привело к большему успеху: в этой группе наблюдалась меньшая длительность ИВЛ ($9,9 \pm 3,3$ против $15,4 \pm 6,5$ дня), пребывания в отделении интенсивной терапии ($11,1 \pm 5,4$ против $16,0 \pm 7,1$ дня) и госпитализации ($16,3 \pm 5,4$ против $21,8 \pm 7,4$ дня; $p < 0,05$ для всех сравнений). Кроме того, была отмечена тенденция к повышению выживаемости больных (91 против 80%).

Определенное опасение вызывает риск индуцирования резистентности микроорганизмов при ингаляционном введении АБП. *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas* spp. обладают высоким потенциалом для развития резистентности, особенно после экспозиции к субтерапевтическим уровням антибиотиков. Однако на сегодня не существует доказательств, что после ингаляционной антибактериальной терапии развивается резистентность патогенов: во всех известных исследованиях, в которых больным НП назначались ингаляционные АБП, не было отмечено индукции резистентности микроорганизмов [33].

Таким образом, в настоящее время мы располагаем данными о высокой эффективности и безопасности ингаляционной антибактериальной терапии у больных с бронхоэктазами, имеющих хроническую синегнойную инфекцию, и у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной мультирезистентными бактериями. Необходимо проведение более крупных исследований для подтверж-

дения роли ингаляционных антибиотиков при этих заболеваниях.

Список литературы

1. Wood G.C. et al. // *Pharmacotherapy*. 2002. V. 22. P. 972.
2. Ramsey B.W. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 340. P. 23.
3. Hodson M.E. et al. // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 20. P. 658.
4. Moss R.B. // *Chest*. 2002. V. 121. P. 55.
5. Cheer S.M. et al. // *Drugs*. 2003. V. 63. P. 2501.
6. Carcas A.J. et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. V. 65. P. 245.
7. Palmer L.B. et al. // *Crit. Care Med.* 1998. V. 26. P. 31.
8. Goldstein I. et al. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 27. P. 82.
9. Geller D.E. et al. // *Chest*. 2002. V. 122. P. 219.
10. Le Conte P. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. V. 147. P. 1279.
11. Touw D.J. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. V. 41. P. 184.
12. Ghannam D.E. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. V. 28. P. 253.
13. Ilowite J.S. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987. V. 136. P. 1445.
14. Dhand R. // *Respir. Care*. 2007. V. 52. P. 866.
15. Conrad D.J. // *Clin. Pulm. Med.* 2003. V. 10. P. 201.
16. Weycker D. et al. // *Clin. Pulm. Med.* 2005. V. 12. P. 205.
17. Bilton D. et al. // *Chest*. 2006. V. 130. P. 1503.
18. Angrill J. et al. // *Thorax*. 2002. V. 57. P. 15.
19. Barker A.F. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 162. P. 481.
20. Couch L.A. // *Chest*. 2001. V. 120. Suppl. P. 114S.
21. Scheinberg P., Shore E. // *Chest*. 2005. V. 127. P. 1420.
22. Study to See if AZLI (an Inhaled Antibiotic) is Effective in Treating Adults With Non-CF Bronchiectasis – AIR-BX2 // <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314716>
23. Bilton D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 179. P. A3214.
24. O'Donnell A.E. et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 34. P. 231S.
25. Depuydt P. et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. V. 12. P. 192.
26. Heyland D.K. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 159. P. 1249.
27. Iregui M. et al. // *Chest*. 2002. V. 122. P. 262.
28. Le Conte P. et al. // *Presse Med.* 2000. V. 29. P. 76.
29. Pino G. et al. // *Minerva Med.* 1963. V. 54. P. 2117.
30. Wood G.C., Boucher B.A. // *Pharmacotherapy*. 2000. V. 20. P. 166.
31. Hallal A. et al. // *Surg. Infect. (Larchmt.)*. 2007. V. 8. P. 73.
32. Chendrasekhar A. et al. // *Chest*. 2003. V. 124. Suppl. P. 79S.
33. Lesho E. // *Expert. Rev. Anti Infect.* 2005. V. 3. P. 445. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81 166