

Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик
РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Доклад на II Международном конгрессе по антиинфекционной химиотерапии
(Киев, 10–11 декабря 2009 г.)

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины»

Рациональная антибиотикотерапия остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Значение её возрастает по мере увеличения резистентности распространённых возбудителей инфекционных заболеваний к существующим антимикробным средствам, а также в связи с резким уменьшением количества новых антибиотиков, поступающих на фармацевтический рынок. Одной из наиболее проблемных областей применения антибиотиков являются внебольничные инфекции дыхательных путей, что определяется прежде всего значением этих инфекций в структуре заболеваемости и смертности населения.

Внебольничные инфекции дыхательных путей (ИДП) — самая распространённая инфекционная патология человека и, вероятно, самая частая причина временной нетрудоспособности.

Согласно данным отчёта экспертов ВОЗ, в ряду основных причин смерти мужчин (6,3 %) и женщин (6,9 %) респираторные инфекции занимают 3-е место, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям, а как причина инвалидности занимают 2–3 места — 5,7 и 6,0 % соответственно. В докладе ВОЗ от 16 июня 2006 г. говорится, что общее ежегодное бремя, связанное с ИДП, по количеству случаев болезни, инвалидности и смерти, или по количеству лет жизни, утраченных в результате инвалидности, в настоящее время составляет астрономическую цифру — более 35 млн.

Ежегодно в США внебольничные ИДП оказываются поводом для обращения к врачу более чем в 200 млн. случаев. Так, в последние годы в этой стране удельный вес инфекций верхних и нижних дыхательных путей в структуре обращаемости за амбулаторной медицинской помощью составил 16 %. При этом врачам чаще приходится сталкиваться с инфекциями верхних дыхательных путей (200 случаев на 1000 населения в течение года) по сравнению с инфекциями нижних дыхательных путей (74 случая на 1000 населения в течение года).

Современное общество несёт огромные затраты в связи с внебольничными ИДП. Так, только в США ежегодный экономический ущерб (включая стоимость лечения и потерю рабочих дней) составляет более 110 млрд долларов. Примечательно при этом, что стоимость антибактериальной терапии в структуре затрат, связанных с ведением пациента, например, с обострением ХОЗЛ/ХБ или с внебольничной пневмонией, составляет 6,5 %.

На сегодняшний день ИДП являются наиболее частым показанием к назначению антибактериальной тера-

пии. На их долю приходится около 2/3 всех выписываемых антибиотиков. В то же время, по мнению экспертов, в 25–75 % случаев данные препараты назначаются нерационально. Это связано с тем, что в большинстве случаев мы не имеем возможность установить этиологию заболевания и применяем антибиотики эмпирически, а также с отсутствием целенаправленного образования среди медицинских работников. При этом частота назначения антибиотиков при наиболее распространённой форме внебольничных ИДП — остром бронхите — достигает 70–90 %, хотя хорошо известно, что в подавляющем большинстве случаев данная патология вызывается вирусами. Крайне важным является тот факт, что в 50–90 % случаев антибактериальный препарат покупается в аптеках пациентом самостоятельно без рецепта и в половине случаев курс лечения составляет один день. Также следует отметить необоснованно широкую рекламу антибактериальных препаратов, особенно в средствах массовой информации.

Среди внебольничных инфекций нижних дыхательных путей доминируют инфекционные обострения ХОЗЛ — только в США ежегодно от 20 до 30 млн пациентов обращаются к врачам по этому поводу (в Украине пока такие данные отсутствуют). Что же касается внебольничной пневмонии, то, например, в тех же США каждый год диагностируется 4–5 млн случаев заболевания, из которых от 600 000 до 1 000 000 пациентов требуют госпитализации, а в 45 000–60 000 случаев констатируется смерть непосредственно от пневмонии или её осложнений.

Заболеваемость взрослого населения Украины в 2007–2008 гг. составила в 2007 г. 411, а в 2008 г. — 394 случая на 100 000 населения. При этом тремя регионами с наиболее высокими уровнями заболеваемости были Киевская, Полтавская и Тернопольская области, а тремя регионами с наименьшими уровнями — АР Крым, Черкасская и Николаевская области. В абсолютных цифрах ежегодно в Украине заболевают пневмонией 200–250 тыс. человек.

Смертность в Украине от пневмонии среди взрослых в 2007 и 2008 гг. составила соответственно 14,1 и 14,0 случаев на 100 000 населения. При этом тремя регионами с наиболее высокими показателями были г. Севастополь, Донецкая и Днепропетровская области, а тремя с наименьшими — Ровенская, Сумская и Закарпатская области. В целом в Украине умирает около 3 %, заболевших пневмонией.

Ведущими возбудителями инфекций органов дыхания являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Именно эти микроорганизмы вызывают большинство внебольничных инфекций дыхательных путей.

S. pneumoniae является главной причиной острого риносинусита, острого среднего отита и внебольничной пневмонии. Важна роль при этой патологии *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. В свою очередь гемофильная палочка является основным возбудителем обострения ХОЗЛ.

Итак, центральное место в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей занимает антибактериальная терапия, которая практически всегда назначается эмпирически. Её цель — эрадикация возбудителя из очага инфекции. Применение антибиотиков, характеризующихся максимальным потенциалом эрадикации, способно оптимизировать клинический исход заболевания, уменьшить стоимость лечения (главным образом за счёт сокращения числа случаев неэффективности лечения и последующих госпитализаций), а также минимизировать селекцию и распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов.

Антибиотики — самая многочисленная на сегодня группа лекарственных средств. Так, в Украине в настоящее время используется более 20 различных классов антибиотиков, а число препаратов (без учета генериков), приближается к 200. Несмотря на различия в химической структуре и механизме действия их объединяет ряд уникальных качеств:

- активность не направлена на метаболический процесс в организме человека;
- микробиологическая активность проявляется в конкретных местах макроорганизма (в основном в очаге поражения);
- используются у большого числа пациентов, но на короткий промежуток времени;
- используются как профилактически, так и для лечения;
- активность против микроорганизмов широко варьирует и редко направлена в отношении одного специфического возбудителя;
- активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости;
- резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выявлены, но и для многих других людей, даже разделённых пространством и временем.

Оптимальный исход у пациентов с внебольничными ИДП может быть достигнут лишь при условии безотлагательного назначения соответствующей антибактериальной терапии там, где она показана. В связи с этим очевидными условиями потенциально эффективной терапии является точная диагностика заболевания, знание врачом вероятного круга возбудителей, локальной эпидемиологии резистентности, а также основ клинической фармакологии того или иного антибиотика (класса антибиотиков). Вот почему в последнее время особые надежды возлагаются на активность различных научных обществ по созданию и продвижению клинических рекомендаций, проведению других образовательных инициатив для врачей и пациентов, направленных на ограничение необоснованного применения антибиотиков, повышение результативности проводимого лечения и снижение его стоимости.

Необходимо отметить, что адекватная (рациональная) антибактериальная терапия — наиболее эффективный способ ограничения распространённости лекарственной устойчивости микроорганизмов. В общем виде основные принципы рациональной антибактериальной терапии внебольничных ИДП можно сформулировать следующим образом.

1. Использование эффективных в отношении предполагаемых возбудителей инфекционного заболевания антибиотиков.
2. Учет региональных данных о частоте встречаемости резистентных штаммов возбудителей к антибиотикам.
3. Возможность создания высоких концентраций препарата в очаге поражения.
4. Назначение препарата в оптимальной дозе.
5. Оптимальная продолжительность лечения антибиотиком.

Итак, оптимальным для лечения больных с внебольничными ИДП должен быть антибиотик, активный в отношении трёх основных возбудителей (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла), а также, желательное, в отношении атипичных микроорганизмов; с низким уровнем приобретенной резистентности; эффективный и безопасный с точки зрения принципов доказательной медицины.

В настоящее время антимикробная терапия ИДП существенно осложняется резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам. Возникновение резистентности и распространение её среди микроорганизмов является естественным процессом, возникшим в ответ на широкое использование антибиотиков в клинической практике. Антимикробные препараты создают селективное давление, в результате которого происходят мутации микроорганизмов, а в дальнейшем — отбор и размножение резистентных штаммов.

Бактерии становятся устойчивыми к антимикробным препаратам по-разному, но это всегда связано с изменениями их генома. Резистентность бактерий к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, часто требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре и ухудшают прогноз для пациентов.

Какие же на сегодняшний день существуют проблемы с резистентностью основных возбудителей ИДП к антибактериальным препаратам? Особую тревогу экспертов вызывает рост устойчивости пневмококков к пенициллину и другим β-лактамам, а также макролидам. Причём среди этих штаммов нередко встречается полирезистентность — устойчивость к трём и более классам антибиотиков.

Основной проблемой резистентности гемофильной палочки является устойчивость к пенициллинам за счёт продукции β-лактамаз.

У моракселлы катаралис также основной проблемой резистентности является устойчивость к пенициллинам (более 90 % штаммов продуцируют β-лактамазы). В то же

время макролиды и фторхинолоны универсально активны.

При выборе оптимального антибиотика для лечения больных с ИНДП необходимо обязательно учитывать его фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Фармакокинетика — это раздел клинической фармакологии, изучающий с качественной и количественной стороны закономерности прохождения и превращения лекарственных препаратов в организме. Основными фармакокинетическими процессами являются всасывание, распределение, метаболизм и экскреция лекарственных препаратов. При этом крайне важно, чтобы препарат проникал в очаг поражения (ткани и жидкости органов дыхания), создавая там высокие и длительные концентрации.

Фармакодинамика антибактериальных препаратов — один из основных разделов клинической фармакологии, изучающий фармакологические, терапевтические и токсические эффекты лекарственных средств, механизмы их действия, связь структуры и активности, соотношение доза-эффект или концентрация-эффект. Так как антибиотики представляют собой уникальную группу лекарственных средств, действующих в системе «организм человека-микроорганизм-лекарственный препарат», то их фармакодинамика заключается в действии на микроорганизмы, а также в изменении их активности в зависимости от механизмов резистентности.

Важным моментом при проведении рациональной антибиотикотерапии является назначение препарата в оптимальной дозе с оптимальной продолжительностью курса лечения. Это позволяет повысить эффективность терапии, снизить токсичность антибиотика, уменьшить риск развития резистентности возбудителя к данному препарату и снизить стоимость лечения.

Итак, на сегодня наиболее оптимальными для лечения больных с внебольничными ИНДП наиболее оптимальными являются представители трёх классов — макролиды, фторхинолоны, β -лактамы. Именно рациональное применение этих антибиотиков позволяет добиваться с одной стороны положительных результатов терапии в большинстве случаев, а с другой — предупреждать развитие резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам.

Не вызывает сомнений, что основную помощь практикующему врачу в выборе рациональной эмпирической антибактериальной терапии больных с внебольничными ИНДП способны оказать клинические рекомендации, основывающиеся на соответствующей доказательной базе и адаптированные к тому или иному региону с учётом знания структуры региональной антибиотикорезистентности. В этом контексте главными задачами рекомендаций являются очерчивание ключевых диагностических и дифференциально-диагностических признаков ИНДП, отказ от применения антибиотиков при вирусных/предположительно вирусных респираторных инфекциях и воздержание от назначения менее эффективных из них там, где антибактериальная терапия показана.

К сожалению, при всей привлекательности и очевидной пользе следования рекомендациям (например,

в случае внебольничной пневмонии это приводит к сокращению сроков лечения, в т.ч. и в стационаре, минимизации прямых и косвенных затрат и, что самое важное, снижению летальности), данные метаанализов ряда исследований свидетельствуют, что на пути внедрения этих документов в практическое здравоохранение встают многочисленные барьеры.

В связи с этим особое значение приобретают образовательные усилия научных обществ и фармацевтических компаний, как среди врачей, так и среди населения.

В Украине за прошедшие 10 лет коллективом ведущих специалистов нашей страны трижды разрабатывались клинические рекомендации по диагностике и лечению основных внебольничных ИНДП. Первые из них были утверждены приказом МЗ Украины № 311 от 30.12.1999 г., вторые — приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г. и третьи — приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г.

Причинами, вызвавшими необходимость во внесение изменений в предыдущие рекомендации, явились:

- 1) новые данные по эпидемиологии респираторных инфекций в Украине;
- 2) новые методы диагностики («простые быстрые тесты» и др.);
- 3) многочисленные доказательства роста устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам;
- 4) преимущества комбинированной антибиотикотерапии у госпитализированных больных с ВП;
- 5) появление в клинической практике новых антибактериальных препаратов (кетолиты, оксазалидины, карбапенемы, цефалоспорины и респираторные фторхинолоны).

В соответствии с приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г., все больные с ВП распределяются на 4 группы. В первую группу включены пациенты с нетяжелым течением, без сопутствующих заболеваний и модифицирующих факторов, которых следует лечить амбулаторно. Возможными возбудителями ВП являются: пневмококк, микоплазма, хламидия, гемофильная палочка. У больных первой группы следует применять пероральные формы антибиотиков. В качестве препаратов выбора используют амоксициллин или макролид (азитромицин, кларитромицин или спирамицин). Альтернативой может быть респираторный фторхинолон III–IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин), а препаратом второго ряда — макролид или доксициклин при неэффективности аминопенициллина или респираторные фторхинолоны при неэффективности макролида.

Во вторую группу входят больные с нетяжелым течением ВП, с сопутствующей патологией и/или модифицирующими факторами. Возможными возбудителями могут быть те же микроорганизмы, что и в первой группе, плюс моракселла, золотистый стафилококк и представители семейства энтеробактерий. У пациентов этой группы также целесообразно лечение в амбулаторных условиях пероральными антибиотиками. В качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин/клавуланат или цефуроксима аксетил. При невозможности перорального приёма препаратов, цефтриаксон парентерально. Альтернативными средствами являются мак-

ролід или фторхинолон III-IV поколений, а второго ряда — те же фторхинолоны или к приёму бета-лактама добавить макролид.

В третью группу входят пациенты с нетяжелым течением, которые нуждаются в лечении в терапевтическом отделении по медицинским (наличие неблагоприятных факторов риска) показаниям. Возможными возбудителями ВП в этой группе могут быть — пневмококк, гемофильная палочка, атипичные возбудители, грамотрицательные энтеробактерии (клебсиелла, кишечная палочка, энтеробактер). В качестве препаратов первого ряда рекомендуется комбинированная терапия аминопенициллином (преимущественно защищенным) или цефалоспорином II-III поколений (парентерально) и макролидом (кларитромицин, азитромицин или спирамицин), преимущественно *per os*. Альтернативным средством может быть респираторный фторхинолон для парентерального введения, а препаратом второго ряда либо респираторный фторхинолон, либо карбапенем.

К четвертой группе относятся пациенты с тяжелым течением ВП, которые нуждаются в лечении в ОРИТ. Возможными возбудителями в этой группе могут быть пневмококк, на втором месте по частоте — легионеллы, а также гемофильная палочка, золотистый стафилококк, грамотрицательные энтеробактерии и синегнойная палочка. Как правило, у больных четвертой группы этиологическим фактором является полимикробные ассоциации. Препаратами выбора является комбинированная парентеральная терапия защищенным аминопенициллином или цефалоспорином III поколения плюс макролид (кларитромицин, азитромицин, спирамицин). В качестве альтернативных препаратов рекомендуется парентерально фторхинолон III-IV поколений в комбинации с парентеральным бета-лактамом. Антибиотиками второго ряда могут выступать комбинация карбапенема с респираторным фторхинолоном или макролидом.

При подозрении на то, что причиной заболевания служит синегнойная палочка, рекомендуется: внутривенное применение цефалоспоринов III-IV поколений с активностью против данного возбудителя плюс аминокликозид плюс ципрофлоксацин или левофлоксацин. Альтернативными средствами являются цефалоспорины III-IV поколений с антисинегнойной активностью плюс аминокликозид (амикацин) плюс макролид. В качестве препаратов второго ряда рекомендуется комбинированная терапия меропенемом плюс аминокликозид плюс ципрофлоксацин или левофлоксацин.

Больным четвертой группы необходимо неотлагательно назначать антибактериальную терапию, поскольку отсрочка с введением антибиотика даже на 4 часа достоверно повышает риск смерти таких пациентов.

В соответствии с приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г., у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ при выборе антибактериальной терапии необходимо ориентироваться на такие критерии как возраст пациента, частота обострений в течение последнего года, наличие сопутствующей патологии и уровень показателя ОФВ₁.

У больных младше 65 лет с частотой обострения ХОЗЛ меньше 4 раз в год, при отсутствии сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ больше 50 % от должных величин основными возбудителями являются гемофильная палочка, пневмококк, моракселла катаралис и атипичные микроорганизмы. В качестве антибиотика выбора рекомендуется применять аминопенициллин (амоксиклав) или макролид, или респираторный фторхинолон для перорального приёма.

У пациентов старше 65 лет с частотой обострения ХОЗЛ 4 и больше раз в году, с наличием сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ в пределах 30–50 % от должных величин основными возбудителями являются гемофильная палочка, представители семейства энтеробактериалей, а также пневмококк. В качестве препаратов выбора рекомендуется применять защищенный аминопенициллин или цефалоспорин II поколения, или респираторный фторхинолон для перорального приёма.

При ОФВ₁ меньше 30 % от должного значения, частых курсах антибактериальной терапии (больше 4 раз в год) и необходимости постоянного приёма кортикостероидов причиной обострения ХОЗЛ может быть синегнойная палочка. В связи с этим рекомендуется парентеральное применение фторхинолона II поколения (ципрофлоксацин) или респираторного фторхинолона левофлоксацина в высокой дозе, или β-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминокликозидом.

И в заключении целесообразно привести цитату британских специалистов Финча и Вудхеда о том, что руководства не могут охватить каждую клиническую ситуацию, поэтому на врача ложится обязанность найти баланс между анамнезом и клиническими данными, оценить важность факторов риска, интерпретировать локальные эпидемиологические данные и лабораторные показатели, чтобы принять лучшее решение для конкретной ситуации.