

Лечение инфекций нижних дыхательных путей у амбулаторных пациентов: фокус на кларитромицин

Согласно данным исследования Global Burden of Disease (2015), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают, соответственно, третье и четвертое места среди самых распространенных причин смерти после ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии.

Термин ИНДП является достаточно обширным понятием, которое включает различные заболевания, в том числе острые бронхиты, пневмонию, обострения хронических пульмонологических заболеваний, таких как ХОЗЛ или бронхоэктатическая болезнь.

Ежегодная заболеваемость пневмонией, одной из наиболее распространенных ИНДП, составляет 24,8 случая на 10 тыс. взрослого населения. Значения данного показателя существенно варьируются в зависимости от возраста пациентов: высокий уровень заболеваемости наблюдается в возрастной группе 65-79 лет (63,0 случая на 10 тыс. населения) и >80 лет (164,3 случая на 10 тыс.). Пневмококковая пневмония признана основной причиной смертности, обусловленной ИНДП. Согласно данным исследования Global Burden of Disease (2015), наиболее распространенным этиологическим фактором воспаления легких считается пневмококк, именно он ответственен за >1,5 млн (95% ДИ 9,58-21,84) летальных исходов в 2015 г. во всем мире. Как правило, пневмонией часто страдают дети <5 лет, что делает эту патологию одной из самых распространенных причин смерти, ассоциированной с ИНДП в данной популяции. Внебольничная пневмония (ВБП) и обострение хронического бронхита (ХБ) представляют собой острые ИНДП, типичные для амбулаторной практики. Ежегодная распространенность ВБП составляет 5-11 случаев на 1000 человек в общей популяции, в категории пожилых лиц этот показатель еще выше. ВБП является основной причиной летального исхода, обусловленного инфекционной патологией в развитых странах, а также одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развивающихся странах, которая ассоциируется с огромными медицинскими расходами (только в США они превышают 10 млрд долларов ежегодно). Показатель смертности от ВБП прогрессивно возрастает при увеличении тяжести заболевания: у амбулаторных, стационарных больных и пациентов отделений интенсивной терапии он составляет соответственно <5%, 10% и >30%. Курение, хронические сопутствующие заболевания, длительное пребывание в лежачем положении увеличивают вероятность летального исхода.

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный ИНДП и лечению данной патологии с акцентом на применении кларитромицина. При написании использованы материалы обзорных статей, клинических и экспериментальных исследований, практических руководств, опубликованных после 2000 г. Поиск информации в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и Google проводился с использованием ключевых слов «пневмония» и «макролиды».

Виды ИНДП

В рутинной клинической практике достаточно сложно дифференцировать разнообразные заболевания ИНДП (табл. 1) без проведения специальных диагностических исследований по причине значительной схожести клинической симптоматики. Учитывая сложности выполнения полного диагностического обследования каждого пациента, необходимо широко использовать эмпирический и практический подходы при ведении таких больных.

Вид	Описание
ИНДП	Острое заболевание, длительность которого составляет ≤ 3 нед, протекающее, как правило, с кашлем (основной симптом) и наличием ≥ 1 иных симптомов со стороны НДП (мокрота, одышка, хрипы или дискомфорт/боль в грудной клетке) без альтернативного их объяснения
Острый бронхит	Острое заболевание при отсутствии хронической пульмонологической патологии, наличии разнообразных симптомов, включая кашель (\pm продуктивный) и другие признаки ИНДП без альтернативного их объяснения
ВБП	Острое заболевание с кашлем и ≥ 1 симптомом со стороны органов грудной клетки, лихорадкой, длящейся > 4 дней, или диспноэ/тахипноэ без объективных причин их возникновения
Обострение ХОЗЛ	Острое ухудшение симптомов ХОЗЛ, требующее дополнительных назначений, помимо рутинной терапии

ВБП: этиология и клиническая картина

В зависимости от клинической картины, этиологии и течения заболевания, пневмонию классифицируют

как атипичную и типичную. Течение атипичного воспаления легких несколько отличается от такового при типичной пневмококковой пневмонии, хотя многие симптомы этих заболеваний очень похожи. Типичная пневмония протекает с острой лихорадкой, ознобом, плевральной болью в грудной клетке, продуктивным кашлем, тогда как течение атипичной ВБП характеризуется наличием миалгий, лихорадки без озноба, головной боли, непродуктивного кашля.

Необходимо отличать инфекционную патологию от неинфекционных заболеваний, таких как бронхиальная астма, ХОЗЛ, сердечная недостаточность, инфаркт легкого. Особенности естественного течения, продолжительная медикаментозная терапия делают возможным диагностирование этой хронической неинфекционной патологии по данным объективного осмотра и анализа анамнестических данных. Критерии из таблицы 1 также могут использоваться для проведения дифференциальной диагностики между ИНДП и другими неинфекционными заболеваниями.

Пневмонию необходимо отличать от других инфекционных пульмонологических заболеваний. Следует заподозрить пневмонию при обнаружении таких клинических симптомов: локализованные жалобы со стороны органов грудной клетки, диспноэ, тахипноэ, тахикардия (частота сердечных сокращений > 100 /мин) или лихорадка, длящаяся > 4 дней.

Наиболее распространенными бактериальными патогенами, ответственными за возникновение типичной пневмонии, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, тогда как атипичную ВБП вызывают следующие микроорганизмы: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*. Основным этиологическим фактором ВБП является *S. pneumoniae*. Ранее в США доминирующим бактериальным патогеном считался пневмококк, в настоящее время этот возбудитель выделяют только у 10-15% пациентов. Данные, полученные в западных странах, подтверждают обнаружение *S. pneumoniae* только у 24-25% больных ВБП с тяжелым течением пневмонии. В Индии этиология ВБП варьируется от географического региона; например, в Шимле преобладает *S. pneumoniae* (35,8%), тогда как в Сринагаре преимущественно выделяют *Pseudomonas aeruginosa*. Значительную роль в этиологии ВБП отводят другим патогенам, в том числе респираторным вирусам. Атипичные возбудители выявляют у 40% больных ВБП. Штаммы *Legionella* вызывают симптомы, подобные другим ВБП, но отличающиеся от бактериальной пневмонии наличием скудной мокроты. Гастроинтестинальные проявления, головная боль, спутанность сознания, кровохарканье, диспноэ, поражение опорно-двигательного аппарата в виде миалгий и артралгий являются характерными симптомами у таких больных. Пациенты с ослабленным иммунитетом, курящие и пожилые люди предрасположены к тяжелому течению инфекции, вызванной штаммами *Legionella*.

M. pneumoniae выделяют у 15% взрослых и 27-40% детей, страдающих ВБП. Характерными симптомами инфекции *M. pneumoniae* являются лихорадка, кашель, боль в горле, насморк. Буллезный миригит (воспаление барабанной перепонки) считается редким, но достаточно типичным проявлением инфекции *M. pneumoniae*. Течение ВБП, вызванной *S. pneumoniae*, сопровождается появлением боли в горле, непродуктивного кашля, охриплости голоса, головной боли, фарингита и одышки. Вовлечение в патологический процесс других органов, помимо легких, характерно для атипичной инфекции, что можно использовать при проведении дифференциальной диагностики между типичной и атипичной ВБП. Как правило, ВБП диагностируется на основании

характерных анамнестических жалоб и результатов объективного осмотра. Взвешенная балльная система оценки может использоваться для исключения иных видов пневмонии. Рентгенологическая визуализация и лабораторные исследования проводятся для подтверждения диагноза. В ряде случаев может потребоваться проведение дополнительных диагностических тестов. Информация об этиологии ВБП необходима для назначения терапии и профилактики.

Рентгенологическая диагностика ВБП

Рентгенологическое исследование грудной клетки является наиболее распространенным и целесообразным для подтверждения диагноза ВБП. Взрослым больным с подозрением на ВБП следует сделать два снимка (по возможности) в заднепередней и боковой проекциях. Как правило, в ходе рентгенографии при типичной бактериальной ВБП обнаруживают признаки сегментарной или лобулярной консолидации. При ВБП, вызванной *S. pneumoniae*, может иметь место одностороннее сегментарное затемнение. У пациентов с атипичной пневмонией часто диагностируют локальный/диффузный инфильтрат или затемнение по типу матового стекла. Диспропорциональные изменения, выявленные на рентгенограмме, должны натолкнуть на мысль об атипичной пневмонии.

Лабораторные исследования при подозрении на ВБП

Типичная пневмония протекает, как правило, с повышением общего количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ). При атипичной пневмонии перечисленные лабораторные исследования могут иметь нормальные / незначительно повышенные значения.

Бактериологическая диагностика пневмонии

Бактериологическое исследование мокроты окрашивание и бактериологическое исследование мокроты являются сравнительно малочувствительными тестами, характеризующимися низкой специфичностью в отношении диагностики пневмококковой пневмонии. Диагностическая чувствительность бактериологического исследования мокроты варьируется от 29 до 94%. С одной стороны, в большинстве случаев бактериологическое исследование мокроты дает отрицательные результаты, но, с другой стороны, есть вероятность получения ложноположительных результатов, обусловленных назофарингеальным носительством. Исследование мокроты часто дает отрицательные результаты в отношении выявления микроорганизмов, но при атипичной пневмонии нередко обнаруживают лейкоциты.

Бактериологическое исследование крови и плеврального содержимого

Клиническая целесообразность бактериологического исследования крови и плеврального содержимого в рутинной клинической практике существенно ограничена в связи с низкой вероятностью получения положительных результатов, т. к. для ВБП характерно вовлечение в патологический процесс легких без развития бактериемии, аутолиза, а также вследствие приема антибактериальных препаратов (АБП) перед взятием образцов для проведения бактериологического исследования, получения недостаточного количества образцов. Согласно практическим рекомендациям NICE, пациентам с легким течением ВБП не следует рутинно назначать микробиологические исследования.

Лечение ВБП

Ранняя идентификация пациентов высокого риска важна для профилактики осложнений. Для этой цели используется прогностическая шкала CURB-65 (спутанность сознания, рост сывроточной концентрации азота мочевины и частоты дыхательных движений, низкое артериальное давление, возраст пациента > 65 лет). Шкала CURB-65 валидизирована в проспективном исследовании, проведенном с участием стационарных больных. Индекс тяжести пневмонии и шкала SMART-COP являются альтернативными методиками оценки тяжести ВБП. Несмотря на отсутствие значимых различий между вышеупомянутыми методиками, некоторые исследователи отдают предпочтение индексу тяжести

пневмонии и шкале SMART-COP. Однако убедительные доказательные данные, сравнивающие эффективность перчисленных методов, немногочисленны.

Основные цели лечения ВБП заключаются в эрадикации возбудителей, вызвавших заболевание, облегчении состояния пациента, уменьшении риска госпитализации и реинфекции. Несмотря на наличие обширных диагностических возможностей, в большинстве случаев этиология ВБП не определяется. Поэтому значительную роль в лечении ВБП отводят эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), при этом необходимо четко знать спектр потенциальных возбудителей. Бактерии, вызывающие типичную пневмонию, как правило, чувствительны к назначению β -лактамов АБП, в то время как атипичные патогены, будучи внутриклеточными микроорганизмами, не чувствительны к этим препаратам.

Практическое руководство NICE рекомендует рассмотреть целесообразность определения уровня СРБ у пациентов с симптоматической ИНДП, а также в тех случаях, когда диагноз не подтвержден после объективного осмотра или имеются сомнения в отношении целесообразности назначения АБТ. Решение об иницировании АБТ следует принимать исходя из уровня СРБ (табл. 2).

Уровень СРБ (мг/л)	Рекомендации в отношении антибиотикотерапии
<20	Рутинно АБП не назначать
20-100	Рассмотреть возможность отсроченного назначения АБП
>100	Назначить АБП

Учитывая приведенные данные, эмпирическая АБТ предполагает назначение АБП широкого спектра действия, воздействующих как на типичные, так и на атипичные микроорганизмы, способные вызвать ВБП. При выборе эмпирической терапии следует учитывать различные факторы: фармакологический профиль лекарственного средства, профиль безопасности, вероятность межлекарственных взаимодействий, стоимость препарата и пациентозависимые факторы, такие как тяжесть заболевания, сопутствующая патология, клиническая симптоматика, резистентность микроорганизмов. В этом отношении макролиды представляются оптимальными препаратами для лечения ВБП, вызванной как типичными, так и атипичными бактериями.

Согласно различным исследованиям, макролиды доказали эффективность в лечении ИНДП, включая острый бронхит, обострение ХБ, ВБП.

Роль макролидов в лечении ВБП

Макролиды имеют несколько преимуществ в лечении инфекций дыхательных путей благодаря наличию у них дополнительных свойств наряду с первичной антимикробной активностью. Макролиды могут уменьшать интенсивность воспалительного ответа путем создания высоких тканевых концентраций благодаря наличию противовоспалительных свойств, активизации иммунной системы. Эффективность азитромицина и кларитромицина в лечении ВБП доказана у больных, нуждавшихся в госпитализации.

Кларитромицин обладает антибактериальной активностью широкого спектра действия, улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, лучшей переносимостью по сравнению с эритромицином (табл. 3). Тканевые концентрации кларитромицина и содержание его в альвеолярных макрофагах соответственно в 2-20 и 400 раз превышают таковые в сыворотке крови.

Эффективность и безопасность кларитромицина продемонстрированы в различных клинических исследованиях у пациентов с различной пульмонологической патологией. Однако прямые сравнительные исследования кларитромицина и азитромицина немногочисленны. В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном Bonvehí и соавт., сравнивались эффективность и безопасность кларитромицина и амоксициллина/клавуланата у больных ВБП (n=327), вызванной пенициллин-резистентными и/или макролид-резистентными штаммами *S. pneumoniae*. Пациентам назначали кларитромицин (500 мг) или амоксициллин/клавуланат (875/125 мг) 2 р/сут на протяжении 7 дней. Частота клинического (92% vs 91%) и бактериологического (91% vs 93%) выздоровления оказалась сопоставимой в обеих группах.

Некоторые больные ВБП, особенно находящиеся на стационарном лечении, нуждаются в назначении комбинированной эмпирической АБТ. В одном исследовании сравнивалась эффективность комбинации β -лактамоного АБП и макролида с монотерапией фторхинолоном в лечении тяжелой ВБП. Полученные результаты продемонстрировали, что применение комбинированной АБТ ассоциировано

с достижением наиболее благоприятных исходов. В группе больных ВБП V клинической группы уровень смертности к 14-му и 30-му дням болезни при применении комбинированной АБТ составил соответственно 8,2% и 18,4%. Значения соответствующих показателей в группе монотерапии фторхинолоном были равны 26,8% и 36,6%. Различия в уровне смертности на 14-й и 30-й дни при использовании комбинированной схемы лечения оказались достоверно меньше по сравнению с монотерапией фторхинолоном (p=0,02 и p=0,05 соответственно). Значимые межгрупповые различия в уровне смертности при более легком течении заболевания не зафиксированы.

Выбор и длительность эмпирической АБТ у амбулаторных больных ВБП

Амоксициллин является предпочтительным АБП для иницирования эмпирической АБТ у амбулаторных пациентов. Макролиды (кларитромицин и азитромицин) рекомендованы пациентам, гиперчувствительным к пенициллину. При выборе фармакологической терапии для лечения респираторной патологии в Индии следует учитывать возможность развития сопутствующего туберкулеза вследствие его высокой распространенности. Нерациональное использование АБП, таких как фторхинолоны, может увеличить риск появления *M. tuberculosis*, резистентных к фторхинолонам. Также следует учитывать вероятность наличия у больного скрытого активного туберкулеза. Учитывая эти нюансы, в индийском практическом руководстве отдается предпочтение макролидам (кларитромицину/азитромицину), а не хинолонам/доксикацину для проведения эмпирической АБТ у больных ВБП. Доксикацилин не рекомендован для лечения ВБП вследствие наличия большого количества патогенов, резистентных к этому АБП. При сопутствующей патологии предпочтительно назначение комбинированной АБТ с использованием респираторного фторхинолона/ β -лактама в сочетании с макролидом или амоксициллином/клавуланатом. Обычная доза кларитромицина при ВБП у амбулаторных пациентов составляет 500 мг 2 р/сут.

Макролиды в лечении ХОЗЛ

ХОЗЛ является воспалительным заболеванием. Инфекционные агенты могут усилить интенсивность воспалительного ответа при обострении заболевания. Макролиды (кларитромицин/азитромицин) являются АБП выбора при лечении неосложненного ХОЗЛ. Макролиды могут рекомендоваться пациентам, не имеющим факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний, <65 лет, с прогнозируемым объемом форсированного выдоха за 1-ю минуту >50%, перенесшим <3 обострений заболевания на протяжении года.

Кларитромицин считается одним из стандартных препаратов для лечения обострения ХБ. Доза его составляет 500 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней. Могут использоваться другие препараты (амоксициллин по 500 мг 3 р/сут, цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут в течение 7 дней). Эффективность респираторных фторхинолонов, таких как гатифлоксацин и гемифлоксацин, сопоставлялась со стандартными препаратами в различных клинических исследованиях. Кларитромицин подтвердил свою результативность и хорошую переносимость при лечении обострения ХБ у взрослых больных. В исследовании GLOBE частота клинического и бактериологического выздоровления при использовании кларитромицина составила 84,6% и 73,1% соответственно. В исследовании MOSAIC анализировалась эффективность моксифлоксацина и стандартной терапии (кларитромицин являлся одним из АБП, использовавшихся в качестве стандартного препарата). Метаанализ, сопоставлявший результативность макролидов, фторхинолонов, амоксициллина/клавуланата в лечении обострения ХБ, продемонстрировал, что прием амоксициллина/клавуланата ассоциирован с высоким риском развития диареи и других нежелательных явлений.

Всемирные руководства по применению АБП для лечения ВБП и обострения ХБ

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America, IDSA / American Thoracic Society, ATS), макролиды являются препаратами выбора (сильная рекомендация, уровень доказательств I) для лечения ранее здоровых взрослых амбулаторных пациентов с ВБП, без факторов риска развития пневмонии, вызванной антибиотико-резистентными штаммами *S. pneumoniae* (APISp). При наличии сопутствующей патологии или других факторов риска возникновения пневмонии, спровоцированной APISp, следует использовать другие препараты – респираторный фторхинолон (моксифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин) или комбинацию β -лактама с макролидом либо амоксициллин/

клавуланат. Пациентам с сопутствующей патологией, а также больным, принимавшим АБП в течение трех последних месяцев или имеющим факторы риска возникновения пневмонии, вызванной APISp, рекомендуется назначать комбинацию β -лактама и макролида (сильная рекомендация, уровень доказательств I).

Согласно руководству NICE, при легком течении ВБП предпочтение следует отдавать амоксициллину, а не макролиду/тетрациклину. Эксперты рекомендуют назначать макролид/тетрациклин при наличии аллергии к пенициллинам. Пациентам со среднетяжелым/тяжелым течением ВБП следует назначить двойную АБТ амоксициллином и макролидом. Аналогично при тяжелом течении ВБП показана двойная терапия β -лактамом и макролидом.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества / Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней, амоксициллин/тетрациклин являются препаратами выбора для проведения АБТ. Макролиды рекомендуются в качестве альтернативного АБП при гиперчувствительности к препаратам первой линии.

Таблица 3. Преимущества кларитромицина в лечении ИНДП

<ul style="list-style-type: none"> • Широкий антибактериальный спектр • Устойчивость в кислой среде • Высокая всасываемость • Накопление в различных тканях • Высокая биодоступность по сравнению с эритромицином и азитромицином • Высокая активность в отношении атипичных патогенов (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, штаммы <i>Legionella</i>) • Безопасность и эффективность в лечении ИНДП • Иммунологические преимущества
--

В отличие от большинства других препаратов, таких как β -лактамы и фторхинолоны, макролиды предупреждают выделение провоспалительных цитокинов и продуцирование бактериальных адгезинов/биопленок, т. е. структур, защищающих микробы от действия АБП, иммунных сил организма хозяина. Эти свойства определяют преимущества макролидов в виде меньшей вероятности иницирования неблагоприятного воспалительного ответа. Макролиды также уменьшают экспрессию молекул адгезии, что ассоциировано с уменьшением воспаления в дыхательных путях. К другим важным свойствам кларитромицина относят стимуляцию движений ворсинок, улучшение мукоцилиарного клиренса, ингибирование хемотаксиса в дыхательных путях, супрессию продуцирования и выделения слизи. Продуцирование слизи подавляется за счет ингибирования экспрессии гена MUC5AC. Защита реснитчатого эпителия дыхательных путей и снижение провоспалительной активности эпителиальных клеток также считаются преимуществами кларитромицина. Кларитромицин увеличивает соотношение Th1/Th2 лимфоцитов посредством уменьшения продуцирования интерлейкина-4, -5. У пациентов с хронической пульмонологической патологией кларитромицин может индуцировать апоптоз в альвеолярных лимфоцитах. Синтез пневмолизина, важного фактора вирулентности *S. pneumoniae*, облегчающего внеклеточное распространение патогена, ингибируется под воздействием кларитромицина.

Выводы

ИНДП являются распространенной патологией в повседневной практической деятельности, а АБТ – основной вид лечения этих нозологий. В ряде случаев врачи часто назначают эмпирическую АБТ. Учитывая рост резистентности к АБП, проведение эмпирической АБТ все больше затрудняется. Выбор АБП проводится с учетом состояния пациента, локальных данных об антибактериальной резистентности, доступности медикаментов и их стоимости. Макролиды являются эффективным средством лечения ИНДП, в том числе ВБП, вызванной типичной и атипичной микрофлорой, а также обострения ХБ. Кларитромицин имеет множество преимуществ в виде улучшенных фармакокинетических, фармакодинамических свойств, способности создавать высокие тканевые концентрации. Помимо основной антибактериальной активности, кларитромицин обладает иммуномодуляторными и противовоспалительными свойствами. Учитывая эти преимущества, кларитромицин представляется оптимальным АБП для проведения эмпирической АБТ ИНДП. В некоторых случаях, особенно при тяжелом течении заболевания, может потребоваться назначение комбинированной АБТ; в таком случае идеальным выбором является комбинация макролида и β -лактамоного АБП.

Статья печатается в сокращении.

Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. Lung India. 2018 Mar-Apr; 35 (2): 143-149. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_262_17.

Перевела с англ. Лада Матвеева