

## Письмо в редакцию

*Уважаемые коллеги! Как лучше лечить больных внебольничной пневмонией – бета-лактамами, макролидами, респираторными фторхинолонами или комбинациями антибиотиков различных химических классов?*

УДК 616.24-002.363

## К вопросу о лечении больных внебольничной пневмонией

О.У. Стецюк, И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

## Common Questions About the Treatment of Community-Acquired Pneumonia

O.U. Stetsiouk, I.V. Andreeva

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

В 2005 г. в России группой ведущих экспертов-пульмонологов и специалистов по антимикробной химиотерапии были созданы практические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике» ([http://www.antibiotic.ru/ctac/pdf/8\\_1\\_054.pdf](http://www.antibiotic.ru/ctac/pdf/8_1_054.pdf)), которые были опубликованы в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» в 2006 г. [1]. В данных практических рекомендациях детально рассмотрены подходы к диагностике *внебольничной пневмонии* (ВП), определению тактики лечения пациентов, рациональному выбору антимикробных препаратов.

Согласно этим рекомендациям, для лечения пациентов с нетяжелой *внебольничной пневмонией* (ВП) без клинических и микробиологических факторов риска в амбулаторных условиях следует назначать либо бета-лактамы (амоксциллин), либо пероральный макролид. Респираторные *фторхинолоны* (ФХ) предлагаются в качестве альтернативных препаратов. У пациентов с клиническими и микробиологическими факторами риска увеличивается вероятность участия грамотрицательных микроорганизмов в этиологии ВП, поэтому в качес-

тве препарата выбора рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины, например амоксициллин/клавуланат. Альтернативой может быть применение респираторных ФХ. Необходимо отметить, что у пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии бета-лактамами в сочетании с макролидами.

У госпитализированных больных, как пациентов обычного терапевтического отделения, так и пациентов, требующих госпитализации в *отделение реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), лечение ВП рекомендуется проводить комбинацией двух препаратов – бета-лактама (парентерально и в ступенчатой терапии) и макролида (перорально или парентерально с возможностью последующей ступенчатой терапии в зависимости от тяжести состояния пациента). В качестве альтернативных препаратов могут использоваться респираторные ФХ.

Таким образом, рекомендации предусматривают использование макролидов для терапии ВП, как в амбулаторных условиях, так и у госпитализированных пациентов, как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

При выполнении систематических обзоров и метаанализа *рандомизированных контролируемых*

исследований (РКИ), сравнивавших эффективность монотерапии ВП бета-лактамами и препаратами, активными против «атипичных» бактерий (макролидами и ФХ), не было выявлено существенных различий в исходах лечения [2, 3]. Так, у госпитализированных пациентов с ВП (24 РКИ, включавшие 5015 пациентов) в целом не отмечено статистически достоверных различий по показателям летальности (относительный риск ОР=1,13; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,82 до 1,54) и общей частоты нежелательных явлений между двумя группами лечения (бета-лактамы vs макролиды или ФХ). Статистически достоверные преимущества назначение макролидов или ФХ имело только в случае легионеллезной пневмонии [2, 3].

У пациентов с легким или среднетяжелым течением ВП при метаанализе результатов 18 РКИ, включавших 6749 пациентов, суммарный относительный риск неэффективности лечения при применении макролидов или ФХ достоверно не отличался от такового при терапии бета-лактамами (ОР = 0,97; 95% ДИ 0,87–1,07). Достоверные преимущества макролидов или ФХ были отмечены только у больных с легионеллезной пневмонией (ОР=0,40; 95% ДИ 0,19–0,85), а в группах пациентов с пневмонией, обусловленной *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, исходы лечения были эквивалентны, как при терапии макролидами или ФХ, так и при назначении бета-лактамов (ОР=0,60; 95% ДИ 0,31–1,17 и ОР=2,32; 95% ДИ 0,67–8,03 соответственно) [4].

Как уже было отмечено, у взрослых пациентов с ВП нередко выявляется смешанная или ко-инфекция. Так, например, едва ли не у каждого второго больного с пневмококковой этиологией заболевания одновременно удается обнаружить серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекции [1]. Преимуществом макролидов, наряду с их действием на *Streptococcus pneumoniae*, является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). У пациентов с нетяжелой ВП, вызванной пневмококком, в случае резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам и их клинической неэффективности следует провести замену макролида на бета-лактамы или респираторный ФХ через 48–72 ч. При нетяжелой ВП подобная тактика не создает угрозы для пациента. В случае более серьезной инфекции, требующей лечения в условиях стационара, пациенту изначально следует назначать комбинацию бета-лактама с макролидом, что обеспечивает гарантированную активность, как против «типичных», так и против «атипичных» возбудителей ВП.

Кроме того, при лечении ВП у российских пациентов обычно нет необходимости в назначении респираторных ФХ. Наиболее частые «типичные» возбудители ВП (например, пневмококк и гемофильная палочка) высокочувствительны к бета-лактамам и современным макролидам, в частности к азитромицину; резистентности у «атипичных» возбудителей ВП к макролидам в нашей стране также не выявлено. Хотя левофлоксацин и моксифлоксацин в клинических исследованиях продемонстрировали, по меньшей мере, сопоставимую с макролидами и бета-лактамами клиническую эффективность у амбулаторных и госпитализированных пациентов с ВП, более широкое применение этих препаратов у пациентов с ВП по ряду причин (стоимость, риск роста резистентности *S. pneumoniae*, возможные нежелательные реакции ФХ) следует ограничить.

В дополнение ко всему вышеперечисленному необходимо отметить, что в клинических исследованиях было установлено, что применение макролидов в комбинации с бета-лактамами, по сравнению с монотерапией бета-лактамами, у госпитализированных пациентов с ВП сопровождается сокращением длительности пребывания в стационаре, снижением летальности, уменьшением прямых затрат на лечение.

Так, в классическом исследовании, выполненном Р.Р. Gleason с соавт. (1999), была проведена ретроспективная оценка исходов лечения 12 945 госпитализированных пожилых ( $\geq 65$  лет) пациентов с ВП [5]. Наиболее высокие показатели 30-дневной летальности были отмечены в группе пациентов, которым проводили монотерапию цефалоспорином (ЦС) III поколения (14,9%). В группах пациентов, получавших комбинированную терапию (ЦС-II + макролиды или ЦС-III + макролиды) летальность была достоверно ниже – 8,4% и 9,1%, соответственно [5]. Исследователи предположили, что снижение летальности при терапии макролидами может быть связано с распространенностью «атипичных» возбудителей в этиологии ВП у пожилых пациентов.

Сходные закономерности были установлены в исследовании R.V. Brown с соавт. (2003), которые проанализировали исходы лечения у 44 814 пациентов с ВП [6]. Наименьшая летальность (2,2%) была отмечена в группе пациентов, получавших лечение макролидами, однако авторы отметили, что тяжесть ВП у пациентов данной группы также была наименьшей. С другой стороны, назначение комбинации цефтриаксона с макролидом пациентам с более тяжелым течением ВП обеспечивало снижение показателей летальности на 30-60% в сравнении с монотерапией бета-лактамом или фторхинолоном.

Кроме того, в группе комбинированной терапии также было отмечено достоверное сокращение длительности пребывания пациентов в стационаре (на 0,62–1,52 дня,  $p < 0,005$ ) и прямых затрат на лечение [6]. Результаты данного исследования подтвердили, что благоприятное влияние макролидов на показатели летальности при ВП отмечается не только у пожилых больных, но и у лиц более молодого возраста.

Особый интерес представляет работа J.A. Martinez с соавт. (2003), которые провели анализ исходов лечения пациентов с тяжелой пневмококковой ВП, сопровождавшейся бактериемией [7]. Из 409 включенных в исследование пациентов с ВП 238 (58%) получали комбинацию бета-лактама с макролидом и 171 (42%) – монотерапию бета-лактамом. Оказалось, что отсутствие макролида в схеме стартовой эмпирической терапии тяжелой пневмококковой ВП с бактериемией является достоверным независимым фактором риска внутрибольничной летальности ( $p = 0,03$ ) [7]. Авторы не предложили своего объяснения выявленному феномену, однако данное исследование (как и результаты систематических обзоров и метаанализов, представленные выше) показывает, что благоприятные эффекты макролидов при ВП невозможно объяснить исключительно их активностью против «атипичных» патогенов.

Подтверждением этому стали также результаты исследования M.L. Metersky с соавт., опубликованные в 2007 г. [8]. Было изучено 2 209 случаев ВП с бактериемией (т.е. во всех этих случаях была установлена первичная «типичная» этиология инфекции) и проанализированы исходы лечения в зависимости от проводившейся антибактериальной терапии. При первоначальном анализе было показано, что применение антибиотиков, активных против «атипичных» возбудителей, обеспечивает снижение показателей 30-дневной летальности (отношение шансов – ОШ = 0,76; 95% ДИ = 0,59 – 0,98;  $p = 0,03$ ) и необходимости в повторных госпитализациях пациента в течение 30 дней после выписки из стационара (ОШ=0,67; 95% ДИ = 0,51–0,89;  $p = 0,02$ ). При дальнейшем более детальном анализе результатов оказалось, что только применение макролидов (но не тетрациклинов или фторхинолонов) обеспечивает улучшение исходов лечения: 30-дневной госпитальной летальности (ОШ=0,59; 95% ДИ=0,40–0,88;  $p = 0,01$ ), 30-дневной общей летальности (ОШ=0,61; 95% ДИ=0,43–0,87;  $p = 0,007$ ) и частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара (ОШ=0,59; 95% ДИ=0,42–0,85;  $p = 0,004$ ). С учетом полученных данных в настоящее время большинство специалистов в качестве

наиболее вероятного объяснения благоприятных эффектов макролидов при ВП рассматривают их неантибактериальные (иммуномодулирующие и противовоспалительные) свойства [9, 10].

Наиболее распространенными макролидами, применяемыми в мире при ВП, являются эритромицин, кларитромицин и азитромицин. Преимуществом азитромицина в сравнении с другими макролидами является возможность терапии короткими курсами, лучшая (в сравнении с эритромицином) переносимость и практически полное отсутствие лекарственных взаимодействий, характерных для 14-членных макролидов. В исследовании F. Sanchez с соавт. (2003) сравнили эффективность 3-дневного курса азитромицина и 10-дневного курса кларитромицина в составе комбинированной терапии с цефтриаксоном при лечении госпитализированных пожилых пациентов с ВП [11]. В группе пациентов, получавших азитромицин ( $n = 383$ ), по сравнению с группой получавших кларитромицин ( $n = 220$ ), была отмечена меньшая длительность пребывания в стационаре ( $7,4 \pm 5$  дней vs  $9,4 \pm 7$  дней,  $p < 0,01$ ) и более низкая летальность (3,6% vs 7,2%;  $p < 0,05$ ) [11]. По мнению авторов, выявленные различия в эффективности азитромицина и кларитромицина могут быть обусловлены не столько различиями в антимикробной активности этих макролидов, сколько более благоприятным фармакокинетическим профилем азитромицина и лучшей комплаентностью пациентов при терапии короткими курсами данного антибиотика.

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании у госпитализированных пациентов с тяжелой ВП сравнивали клиническую и микробиологическую эффективность и переносимость внутривенной терапии комбинацией цефтриаксон + азитромицин ( $n = 135$ ) и цефтриаксон + кларитромицин или эритромицин ( $n = 143$ ) с последующим переходом на пероральный прием указанных макролидов [12]. Клиническая эффективность терапии составила 84,3 и 82,7% соответственно, на момент завершения лечения и 81,7 и 75,0% соответственно на момент завершения исследования (28–35 дней от момента начала лечения). Показатели микробиологической эффективности (эрадикация возбудителя) составили 73,2 vs 67,4% и 68,3 vs 60,9% на момент завершения лечения и на момент завершения наблюдения соответственно. Средняя длительность госпитализации составила 10,7 vs 12,6 дней, а средняя продолжительность терапии антибиотиками 9,5 vs 10,5 дней соответственно. Частота нежелательных реакций, связанных с внутривенным введением антибиотиков, была 16,3 и 25,2% ( $p = 0,04$ ) соответственно [12]. Таким обра-

зом, в данном исследовании у пациентов с тяжелой ВП также выявлена тенденция к более высокой эффективности комбинированной терапии цефтриаксоном с азитромицином, а также достоверно лучшая переносимость данной комбинации, чем терапии цефтриаксоном с кларитромицином или эритромицином.

В целом, следует отметить, что в нашей стране макролиды применяются незаслуженно редко, составляя всего 7,8–16,7% в структуре амбулаторного применения антибиотиков и уступая тетрациклинам и фторхинолонам [13]. В условиях стационара

для лечения госпитализированных пациентов с ВП макролиды назначаются также далеко не всегда, что противоречит современным научно-обоснованным принципам ведения пациентов с ВП [1].

Таким образом, одним из очевидных направлений оптимизации антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей, в том числе ВП, является более широкое применение эффективных и безопасных макролидных антибиотиков и дальнейшее сокращение потребления не рекомендованных антимикробных препаратов (аминогликозидов, «классических» фторхинолонов, тетрациклинов и ко-тримоксазола).

## Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. Микробиол. Атимикроб. Химиотер.* 2006; 8:54-86.
2. Shefet D., Robenshtok E., Paul M., Leibovici L. Empirical atypical coverage for inpatients with community-acquired pneumonia: systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1992-2000.
3. Robenshtok E., Shefet D., Gafter-Gvili A., et al. Empirical antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD004418.
4. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ.* 2005; 330:456.
5. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M., et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999; 159:2562-72.
6. Brown R.B., Iannini P., Gross P., Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest.* 2003; 123:1503-11.
7. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:389-95.
8. Metersky M.L., Ma A., Houck P.M., Bratzler D.W. Antibiotics for bacteremic pneumonia: improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest.* 2007; 131:466-73.
9. Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. *Российские медицинские вести.* 2004; 2:23-29.
10. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55:10-21.
11. Sánchez F., Mensa J., Martínez J.A., et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2003; 36:1239-45.
12. Tamm M., Todisco T., Feldman C., et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:162-71.
13. Рачина С.А., Фокин А.А., Ишмухаметов А.А., Денисова М.Н. Анализ амбулаторного потребления антимикробных препаратов для системного применения в различных регионах РФ. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008; 10:59-69.