



# Антибактериальная терапия при стабильной бронхоэктазии у взрослых

Э.Х. Анаев

За последние два десятилетия возрос интерес к бронхоэктазии, о чем свидетельствуют создание в некоторых странах регистров и публикация руководств по ведению таких пациентов. Цель лечения пациентов с бронхоэктазией – предотвратить обострения, уменьшить симптомы, затормозить ухудшение легочной функции, улучшить качество жизни и остановить прогрессирование заболевания. Однако принципы ведения пациентов, прежде всего назначения антибиотиков, для достижения этой цели четко не определены. В настоящем обзоре представлена информация по эффективности и безопасности антибиотиков при стабильном течении бронхоэктазии.

**Ключевые слова:** бронхоэктазия, лечение, антибиотики, *Pseudomonas aeruginosa*.

Бронхоэктазия – это хроническое заболевание дыхательных путей, клинически характеризующееся синдромом хронического кашля, продукцией мокроты и бронхиальной инфекцией, а рентгенологически – аномальной дилатацией бронхов и бронхиол [1, 2].

Бронхоэктазия является важной проблемой здравоохранения, отличаясь высокой распространенностью и смертностью [3]. Наибольшая заболеваемость отмечается у пожилых лиц, преимущественно женщин. Увеличение числа пациентов с бронхоэктазией в последние десятилетия объясняется ранней диагностикой заболевания с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Основными причинами бронхоэктазии служат инфекции, бронхиальная обструкция, аллергический бронхолегочный аспергиллез, иммунодефицитные состояния, заболевания соединительной ткани, идиопатические воспалительные и аутоиммунные заболевания. Наиболее распространенной причиной бронхоэктазии является инфекция нижних дыхательных путей, хотя примерно в 50% случаев не удается выявить причины, лежащие в ее основе [4]. Основным диагностическим тестом является МСКТ, однако для постановки диагноза у пациента должны быть характерные клинические симптомы – продуктивный кашель, одышка, усталость и, реже, кровохарканье и боль в грудной клетке [5].

Цель лечения пациентов с бронхоэктазией – предотвратить обострения, уменьшить симптомы, затормозить ухудшение легочной функции, улучшить качество жизни и остановить прогрессирование заболевания [6–9]. Однако принципы ведения пациентов, прежде всего назначения антибиотиков, для достижения этой цели четко не определены.

В настоящем обзоре представлены имеющиеся данные по эффективности и безопасности ингаляционной и пероральной антибактериальной терапии при лечении стабильных пациентов с бронхоэктазией. Большое внимание уделено ингаляционному пути введения, который позволяет проникать препарату непосредственно в пораженную легочную ткань, увеличивать бактерицидную активность за счет повышения концентрации лекарства в легочной ткани и снижать системную токсичность. Первые международные рекомендации по бронхоэктазии у взрослых были опубликованы ERS (European Respiratory Society – Европейское респираторное общество) в 2017 г. [1]. Следует отметить, что большинство рекомендаций по лечению имеют низкий уровень доказательности [10].

### Аминогликозиды

#### Тобрамицин

Эффективность тобрамицина и его комбинации с цефтазидимом при бронхоэктазии изучалась в нескольких исследованиях. В 1999 г. R. Orriols et al. опубликовали результаты проспективного пилотного исследования, в котором 7 пациентов получали ингаляционный тобрамицин и цефтазидим, а 8 пациентов – традицион-

Эльдар Хусеевич Анаев – докт. мед. наук, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.  
Контактная информация: dissovvet-pulmo@mail.ru



ное лечение в течение 12 мес [11]. В группе тобрамицин + цефтазидим отмечалось значимое снижение частоты и продолжительности госпитализаций. Не выявлено существенных различий в показателях легочной функции при приеме пероральных антибиотиков. Авторы пришли к выводу, что пациенты могут получить пользу от длительной ингаляционной терапии антибиотиками, но не сообщалось об устойчивости к противомикробным препаратам.

A.F. Barker et al. в 2000 г. в плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность тобрамицина в эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с бронхоэктазией [12]. У пациентов, получавших тобрамицин в течение 6 нед, *P. aeruginosa* в мокроте не выделена. Также продемонстрировано улучшение клинического состояния пациентов, однако не было обнаружено существенных различий в функции легких или побочных эффектах, хотя у части пациентов, получавших тобрамицин, отмечалось нарастание одышки и болей в грудной клетке. Авторы сделали заключение, что тобрамицин заметно уменьшает колонизацию *P. aeruginosa* в мокроте, но для оценки клинической эффективности и безопасности препарата необходимо проведение дальнейших исследований.

M.E. Drobic et al. в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании продолжительностью 6 мес оценивали эффективность ингаляционного тобрамицина у пациентов с бронхоэктазией и хронической колонизацией *P. aeruginosa* [13]. Не обнаружено различий в количестве обострений, но лечение тобрамицином способствовало значительному уменьшению частоты госпитализаций и количества койко-дней в сравнении с плацебо. Тобрамицин также уменьшал колонизацию *P. aeruginosa*, тогда как разницы в показателях качества жизни, легочной функции и использовании других пероральных или парентеральных антибиотиков не наблюдалось. Бронхоспазм, вызванный ингаляцией тобрамицина, был зарегистрирован у 3 пациентов, и все они вышли из исследования.

В дальнейшем L.A. Couch исследовал эффективность и безопасность аэрозольного тобрамицина в плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, включавшем пациентов с бронхоэктазией и колонизацией *P. aeruginosa* [14]. У пациентов, получавших тобрамицин, колонизация *P. aeruginosa* в мокроте значимо снизилась через 2 нед, а после 4-недельного курса приема тобрамицина *P. aeruginosa* в мокроте не выделялась, тогда как функция легких в обеих группах значимо не различалась. У 8% пациентов развилась резистентность *P. aeruginosa* к тобрамици-

ну. Неблагоприятные события чаще отмечались в группе тобрамицина, хотя общая частота нежелательных явлений не сообщалась. Автор пришел к выводу, что терапия ингаляционным тобрамицином у пациентов с бронхоэктазией и колонизацией *P. aeruginosa* способствовала уменьшению концентрации *P. aeruginosa* в мокроте и улучшению клинического состояния пациентов. Недостатком этого исследования был короткий период последующего наблюдения.

Таким образом, ингаляционный тобрамицин можно использовать для эрадикации *P. aeruginosa* в мокроте у пациентов с бронхоэктазией. Тем не менее данные доступных исследований демонстрируют различное влияние на клинические симптомы или качество жизни. Только в одном исследовании было отмечено влияние на обострения, требующие госпитализации, и продолжительность госпитализации. Кроме того, побочные эффекты, в первую очередь бронхоспазм, служат потенциальным ограничением для применения ингаляционного тобрамицина у этой группы пациентов.

### Гентамицин

Эффективность ингаляционного гентамицина изучалась в трех исследованиях, включавших в общей сложности 142 пациента с бронхоэктазией. В 1997 г. H.C. Lin et al. опубликовали результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности ингаляционного гентамицина. Пациенты были рандомизированы в группы приема ингаляционного гентамицина в дозе 40 мг или 0,45% раствора натрия хлорида 2 раза в день в течение 3 дней [15]. В группе гентамицина наблюдалось значимое уменьшение продукции мокроты, повышение пиковой скорости выдоха (ПСВ), увеличение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, и субъективное уменьшение одышки по шкале Борг. В группе плацебо улучшений не наблюдалось. Ограничениями исследования были очень короткая продолжительность лечения, а также использование показателя ПСВ вместо оценки легочной функции с помощью измерения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

M.P. Murray et al. в 2011 г. представили данные рандомизированного плацебоконтролируемого простого слепого исследования, в котором оценивалась эффективность ингаляционной терапии гентамицином в течение 1 года с наблюдением каждые 3 мес лечения и через 3 мес после отмены препарата у 57 пациентов с бронхоэктазией [16]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы – приема ингаляционного гентамицина



в дозе 80 мг или 0,9% раствора натрия хлорида 2 раза в день в течение 12 мес. В конце лечения в группе гентамицина концентрация бактерий в мокроте была значимо ниже, чем в группе, получавшей физиологический раствор. Успешная эрадикация *P. aeruginosa* была достигнута у 30,8% пациентов, получавших ингаляции гентамицина. Аналогично, у меньшего числа пациентов была гнойная мокрота, а также значимо улучшились показатели качества жизни и уменьшилась частота обострений. Не было значимых различий в обсемененности мокроты бактериями, объеме мокроты, функции легких или развитии устойчивых штаммов *P. aeruginosa*. В группе гентамицина бронхоспазм наблюдался у 22% больных против 6% в группе, получавшей физиологический раствор. Авторы пришли к выводу, что ингаляционный гентамицин эффективен при длительном приеме, после завершения курса лечения его эффективность быстро снижается. Для точного ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших исследований.

В 2012 г. J.D. Chalmers et al. опубликовали вторичный анализ исследования, проведенного M.P. Murray et al. [16, 17]. Основное внимание было уделено влиянию гентамицина на бактериологию мокроты, активность воспаления дыхательных путей и системное воспаление у пациентов со стабильным течением бронхоэктазии. Как описано выше, 57 пациентов были рандомизированы в 2 группы: 27 пациентов получали ингаляционный гентамицин 80 мг, 30 пациентов – 0,9% раствор натрия хлорида в течение 12 мес с последующим наблюдением через 3 мес после окончания лечения. В исследование также было включено 15 стабильных пациентов с бактериальной обсемененностью  $\geq 1 \times 10^7$  КОЕ/мл, которые получали внутривенные антибиотики в течение 14 дней, и 11 стабильных пациентов, не получавших лечение (контрольная группа). После лечения не наблюдалось уменьшения бактериальной обсемененности. Однако было продемонстрировано, что краткосрочная внутривенная и долгосрочная ингаляционная антибактериальная терапия снижает уровень маркеров воспаления дыхательных путей и системного воспаления (ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа), E-селектин, VCAM-1 (молекула адгезии сосуда эндотелия 1-го типа), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухолей  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , активность нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы). Таким образом, лечение ингаляционным гентамицином может способствовать снижению уровня маркеров воспаления, уменьшению бактериальной обсемененности и улучшению качества жизни, но не получено данных

об уменьшении объема мокроты или улучшении функции легких.

### Макролиды

#### Азитромицин

В 6 исследованиях, включавших в общей сложности 348 пациентов, изучалась эффективность перорального азитромицина при лечении бронхоэктазии. В 2004 г. G. Davies, R. Wilson опубликовали результаты проспективного нерандомизированного исследования лечения азитромицином с профилактической целью, в котором 33 пациента получали 500 мг 1 раз в день в течение 6 дней, 250 мг 1 раз в день в течение 6 дней и затем 250 мг 3 раза в неделю длительно, в среднем 20 мес (диапазон 4–38 мес) [18]. У пациентов, получавших азитромицин не менее 4 мес, значимо снизилась частота инфекционных обострений и лечения внутривенными антибиотиками. Также значимо уменьшилась выраженность клинических симптомов (кашель, мокрота, одышка, усталость, переносимость физической нагрузки), однако функция легких не изменилась. Недостатками исследования были неконтролируемый дизайн, небольшая выборка пациентов и широкий разброс периодов лечения.

В пилотном перекрестном исследовании у пациентов с бронхоэктазией оценивалась эффективность добавления к стандартной терапии азитромицина в дозе 500 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес [19]. Прием азитромицина способствовал значимому снижению числа обострений. Пациенты отмечали улучшение общего состояния, в том числе уменьшение объема мокроты, и качества жизни во время лечения азитромицином, хотя количественные измерения не проводились. Авторы пришли к выводу, что добавление к лечению азитромицина может быть полезным, но необходимо проведение дальнейших исследований.

В ретроспективном исследовании оценивалась эффективность длительного применения низких доз азитромицина у 50 пациентов с бронхоэктазией [20]. На фоне приема азитромицина в дозе 250 мг 3 раза в неделю в течение  $\geq 3$  мес наблюдалось значимое снижение частоты обострений и случаев выявления в мокроте патогенных бактерий по сравнению с исходными данными. При оценке функции легких у большинства пациентов статистически значимо увеличился  $ОФВ_1$ , но не было значимых изменений ФЖЕЛ. Авторы пришли к выводу, что азитромицин следует рассматривать в качестве поддерживающей терапии для пациентов с частыми обострениями. Тем не менее дизайн исследования и несущественное улучшение состояния больных ограничивают достоверность исследования.



C. Wong et al. в 2012 г. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором 141 пациент принимал 500 мг азитромицина или плацебо 3 раза в неделю в течение 6 мес с последующим наблюдением через 6 и 12 мес [21]. Через 6 мес частота обострений в группе азитромицина была в 2,7 раза ниже. Не было значимого различия в показателях ОФВ<sub>1</sub> и качества жизни, оцененного с помощью SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire – респираторный вопросник клиники святого Георгия), в обеих группах. Через 12 мес не обнаружено существенных различий в частоте обострений, ОФВ<sub>1</sub> или качестве жизни. Это исследование показало, что азитромицин может использоваться с целью профилактики обострений при бронхоэктазии по меньшей мере с 1 обострением в предыдущем году. Тем не менее авторы не выявили значимого влияния лечения на частоту обострений через 12 мес.

В 2013 г. J. Altenburg et al. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования длительного лечения азитромицином (исследование ВАТ), в котором 83 пациента были рандомизированы в 2 группы: 43 пациента получали 250 мг азитромицина, 40 пациентов получали плацебо 1 раз в день в течение 12 мес [22]. В конце лечения было отмечено абсолютное снижение риска обострения заболевания в группе азитромицина на 34%. Прогнозируемый ОФВ<sub>1</sub> значительно увеличился в группе азитромицина за 3 мес. Качество жизни, оцениваемое с помощью SGRQ и визуальной аналоговой шкалы по оценке инфекции нижних дыхательных путей, значительно улучшилось в группе азитромицина. Не выявлено существенных изменений маркеров воспаления или микробиологических показателей. В исследовании было продемонстрировано, что азитромицин снижает частоту обострений, что также может быть причиной улучшения качества жизни.

A.D. Diego et al. опубликовали рандомизированное слепое контролируемое исследование, посвященное оценке эффективности азитромицина у пациентов с бронхоэктазией [23]. Из 30 пациентов 14 получали стандартное лечение, 16 – дополнительно пероральный азитромицин 250 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес. После окончания лечения у пациентов, получавших азитромицин, отмечалось значимое снижение частоты обострений в 12 раз, объема мокроты в 4,2 раза и тяжести одышки, измеренной по шкале Борг, в 4 раза. Также у пациентов, принимавших азитромицин, качество жизни, оцениваемое с помощью SGRQ, улучшилось в 2,1 раза. Не было различий в по-

казателях легочной функции. Авторы пришли к выводу, что азитромицин имеет клинические преимущества у пациентов с бронхоэктазией. Однако исследование ограничено небольшой выборкой, не является плацебоконтролируемым и двойным слепым.

В заключение следует отметить, что имеются убедительные доказательства того, что длительный прием низких доз азитромицина может способствовать снижению частоты обострений у пациентов с бронхоэктазией. Кроме того, в 2 из 7 исследований также было обнаружено улучшение ОФВ<sub>1</sub>, в 4 из 5 исследований улучшились клинические симптомы и показатели качества жизни у пациентов, получавших азитромицин.

M. Coeman et al. опубликовали ретроспективное обсервационное когортное исследование, в котором 108 пациентов с бронхоэктазией получали кларитромицин 500 или 250 мг 1 раз в день, либо азитромицин 500 мг 1 раз в день, либо азитромицин 500 или 250 мг 3 раза в неделю в течение 3–8 нед дополнительно к стандартной терапии [24]. Не сообщается о рандомизации пациентов или причинах назначения различной дозировки и продолжительности лечения. Во всех группах у пациентов было зарегистрировано статистически значимое улучшение симптомов (одышка, кашель, ночной кашель, объем и характер мокроты). Авторы пришли к выводу, что кларитромицин может быть полезен в качестве дополнительной терапии у пациентов с бронхоэктазией. Дизайн исследования является важным ограничением, поскольку оно ретроспективное, неконтролируемое и неслепое. Аналогично, нельзя делать обоснованные выводы относительно дозировок.

### Эритромицин

В 3 исследованиях, в общей сложности включавших 162 человека, изучалась эффективность эритромицина при бронхоэктазии. K.W. Tsang et al. провели пилотное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование [25]. Пациенты с идиопатической бронхоэктазией и объемом мокроты более 10 мл/сут получали эритромицин 500 мг или плацебо 2 раза в день в течение 8 нед. После лечения в группе эритромицина значительно увеличились показатели легочной функции и уменьшился объем мокроты за 24 ч, тогда как в группе плацебо эти параметры не изменились. Эритромицин не влиял на бактериальную обсемененность мокроты. Авторы пришли к выводу, что эритромицин улучшает функцию легких, хотя улучшения были незначительными, включенные в исследование пациенты имели тяжелые нарушения легочной функции. Недостатком





исследования также было отсутствие оценки клинических симптомов, числа обострений и качества жизни.

Еще в одном исследовании оценивалась эффективность низкой дозы эритромицина [26]. В течение 12 мес 24 пациента получали 250 мг эритромицина 1 раз в день. В конце лечения было отмечено значительное снижение частоты обострений, требующих антибиотикотерапии, и уменьшение продолжительности лечения антибиотиками. Не наблюдалось улучшения показателя ОФВ<sub>1</sub> или изменения резистентности микроорганизмов мокроты к антимикробным препаратам. Ценность этого исследования ограничивают отсутствие контрольной группы и небольшое количество пациентов.

В 2013 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования BLESS, посвященного оценке эффективности низких доз эритромицина у пациентов с бронхоэктазией [27]. Пациентам назначали 250 мг эритромицина 2 раза в день или плацебо в течение 48 нед. В группе эритромицина наблюдалось значительное снижение числа обострений, зарегистрированных на основании модифицированных критериев Anthonisen, а также уменьшение объема продуцируемой мокроты [28]. Не отмечалось существенного влияния приема препарата на количество дней приема антибиотиков, показатели качества жизни и теста с 6-минутной ходьбой, маркеры воспаления. На основании полученных данных был сделан вывод, что длительный прием низких доз эритромицина значимо снижает частоту обострений, защищает от ухудшения функции легких и уменьшает продукцию мокроты. Для оценки долгосрочной эффективности эритромицина у пациентов с бронхоэктазией необходимы дальнейшие исследования с включением большого количества пациентов.

### Фторхинолоны

#### Ципрофлоксацин

Эффективность фторхинолонов у пациентов с бронхоэктазией изучалась в 4 исследованиях, включавших в общей сложности 258 пациентов, причем в 3 исследованиях применяли ингаляционный ципрофлоксацин.

В 1994 г. C.F. Rayner et al. опубликовали небольшое ретроспективное исследование, в котором 10 пациентов получали перорально ципрофлоксацин 500 мг 2–3 раза в день в течение минимум 90 дней [29]. По сравнению с показателями за 12 мес до начала лечения у пациентов отмечалось уменьшение числа обострений более чем в 10 раз и количества госпитализаций в

5 раз. Наблюдалось значимое увеличение ПСВ и уменьшение остаточного объема легких, но без изменений показателей ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и общей емкости легких. До лечения ципрофлоксацином у 5 пациентов в мокроте высевалась *P. aeruginosa*. После лечения у 2 пациентов в культуре мокроты *P. aeruginosa* не выделена, а у 1 пациента *P. aeruginosa* была устойчива к ципрофлоксацину. О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Авторы пришли к выводу, что длительный пероральный прием ципрофлоксацина хорошо переносится и может улучшить симптомы и уменьшить количество госпитализаций, но в то же время может развиться резистентность к ципрофлоксацину. Однако исследование было ретроспективным, к его ограничениям также относятся небольшое число пациентов, отсутствие контрольной группы, различные дозировки и продолжительность лечения.

В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования II фазы по оценке эффективности и безопасности ингаляционного ципрофлоксацина, в которое было включено 42 пациента с положительной культурой *P. aeruginosa* [30]. Половина пациентов получали ингаляционный ципрофлоксацин с двойным высвобождением, содержащий 150 мг липосомального и 60 мг свободного ципрофлоксацина, курсами по 28 дней с 28-дневными перерывами, контрольная группа получала плацебо. В основной группе было отмечено значимое снижение обсемененности *P. aeruginosa* уже через 28 дней лечения. В периоды “вне терапии” наблюдалось увеличение обсемененности *P. aeruginosa* в мокроте по сравнению с исходным уровнем. Не было выявлено существенных различий между группами по частоте обострений, показателям ОФВ<sub>1</sub>, качества жизни, оцениваемого с помощью SGRQ, и расстоянию, пройденному в тесте с 6-минутной ходьбой. Авторы пришли к выводу, что ципрофлоксацин значительно снижает концентрацию *P. aeruginosa* в мокроте. Этот результат является актуальным, поскольку в ранее проведенных исследованиях отмечалось, что обнаружение в мокроте *P. aeruginosa* чревато ухудшением качества жизни, частыми обострениями и более быстрым снижением легочной функции [31–33]. Однако не было обнаружено связи эрадикации в мокроте *P. aeruginosa* с клиническими результатами [30].

Еще в одном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты получали ингаляции либо сухого порошка ципрофлоксацина в дозе 32,5 мг, либо плацебо 2 раза в день в течение 4 нед [34]. Эффективность оценивалась через 4,



6, 8 и 12 нед лечения. У пациентов, получавших ципрофлоксацин, было выявлено значимое снижение бактериальной обсемененности мокроты через 4 нед лечения в сравнении с группой плацебо. Однако этого не отмечалось при последующем наблюдении через 6 нед. В группе ингаляционного ципрофлоксацина у 35% пациентов культуры мокроты были отрицательные через 4 нед по сравнению с 8% в группе плацебо, но не через 6 нед. Не было обнаружено достоверных различий между группами по числу обострений, применению антибиотиков, функции легких, уровню С-реактивного белка, качеству жизни (по SGRQ) или частоте побочных эффектов, включая бронхоспазм. Авторы пришли к выводу, что лечение ингаляцией сухого порошка ципрофлоксацина хорошо переносится и значительно снижает бактериальную обсемененность мокроты, но для оценки долгосрочных эффектов необходимы дальнейшие исследования. Исследование показало, что если для снижения бактериологической активности мокроты необходимо использовать ингаляцию с ципрофлоксацином, его следует назначать непрерывно, хотя он не влияет на качество жизни или частоту обострений.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 82 пациента получали ингаляции сухого порошка ципрофлоксацина 50 мг ( $n = 37$ ) или плацебо ( $n = 45$ ) 2 раза ежедневно в течение 28 дней. Последующий период наблюдения составил 56 дней [35]. У пациентов, получавших ципрофлоксацин, значительно снизилось количество бактерий в мокроте в сравнении с группой плацебо в конце периода лечения, но без значительных различий в конце наблюдения. У них также отмечался более высокий процент эрадикации бактерий в конце терапии по сравнению с исходным уровнем (35 против 8%;  $p = 0,001$ ) и значимое уменьшение объема мокроты и снижение уровня нейтрофилов крови. Не было выявлено существенных различий в количестве обострений, показателях качества жизни и функции легких, побочных эффектах.

В заключение следует отметить, что ципрофлоксацин является единственным фторхинолоном, исследованным при лечении пациентов со стабильным течением бронхоэктазии. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ингаляционный ципрофлоксацин безопасен в использовании и может снизить концентрацию в мокроте *P. aeruginosa*, а также бактериальную обсемененность в целом. До сих пор нет убедительных доказательств влияния ципрофлоксацина на функцию легких, число обострений или качество жизни.

## Полимиксины

### Колистин

Влияние колистина на состояние пациентов с бронхоэктазией и хронической колонизацией *P. aeruginosa* оценивали в 2 исследованиях, включавших в общей сложности 163 пациента.

В 2010 г. R. Dhar et al. опубликовали результаты ретроспективного нерандомизированного исследования, в которое вошло 19 пациентов с бронхоэктазией и колонизацией *P. aeruginosa*, не получавших макролиды в течение как минимум 4 нед [36]. Пациенты получали ингаляционный колистин по 1 млн. МЕ 2 раза в день в течение как минимум 6 мес (в среднем 21 мес, диапазон 6–39 мес). В конце периода лечения у пациентов отмечалось значимое уменьшение числа обострений за год, поступлений в стационар, случаев выделения в мокроте *P. aeruginosa* и снижение объема мокроты по сравнению с показателями до лечения. Однако не выявлено различий в показателях ОФВ<sub>1</sub>. Недостатками этого исследования были небольшое количество пациентов, ретроспективный характер и отсутствие контрольной группы.

C.S. Haworth et al. в 2014 г. опубликовали рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в которое было включено 144 пациента через 3 нед после завершения курса антибактериальной терапии против *P. aeruginosa* [37]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: приема колистина 1 млн. МЕ ( $n = 73$ ) или плацебо (0,45% раствор натрия хлорида) ( $n = 71$ ) 2 раза в день через небулайзер в течение 6 мес. Исследование не достигло своей первичной конечной точки, так как не было обнаружено существенной разницы по средним срокам обострения между двумя группами. Тем не менее при последующем анализе было выявлено, что у приверженных лечению пациентов, получавших колистин с помощью небулайзера, средний срок до обострения был значимо больше (165 против 111 дней;  $p < 0,05$ ) в сравнении с группой плацебо. У этих пациентов также имели место значимо меньшая концентрация в мокроте *P. aeruginosa* через 4 и 12 мес и лучшие показатели качества жизни (по SGRQ) через 26 нед лечения в сравнении с группой плацебо.

Таким образом, в 2 исследованиях было отмечено уменьшение частоты обострений, снижение концентрации *P. aeruginosa* в мокроте и улучшение качества жизни у пациентов, принимавших колистин. Тем не менее полученные до настоящего времени доказательства ограничены, поэтому необходимы дополнительные исследования влияния колистина у этой группы пациентов.



### β-лактамы антибиотики

#### Азтреонам

Безопасность и эффективность ингаляционного азтреонама при лечении бронхоэктазии оценивалась в 2 исследованиях, включавших 540 пациентов [38]. В этих двойных слепых многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях пациентам случайным образом назначали ингаляционный азтреонам 75 мг или плацебо 3 раза в день с помощью меш-небулайзера; проводили два 4-недельных курса, затем следовал 4-недельный период без лечения. Первичной конечной точкой было изменение суммы баллов респираторных симптомов через 4 нед лечения по сравнению с исходным показателем. Было выявлено, что лечение азтреонамом в сравнении с плацебо не приводило к клинически значимому улучшению этого показателя. Кроме того, не наблюдалось увеличения сроков до первого обострения. В то же время у пациентов, получавших азтреонам, чаще отмечались побочные эффекты.

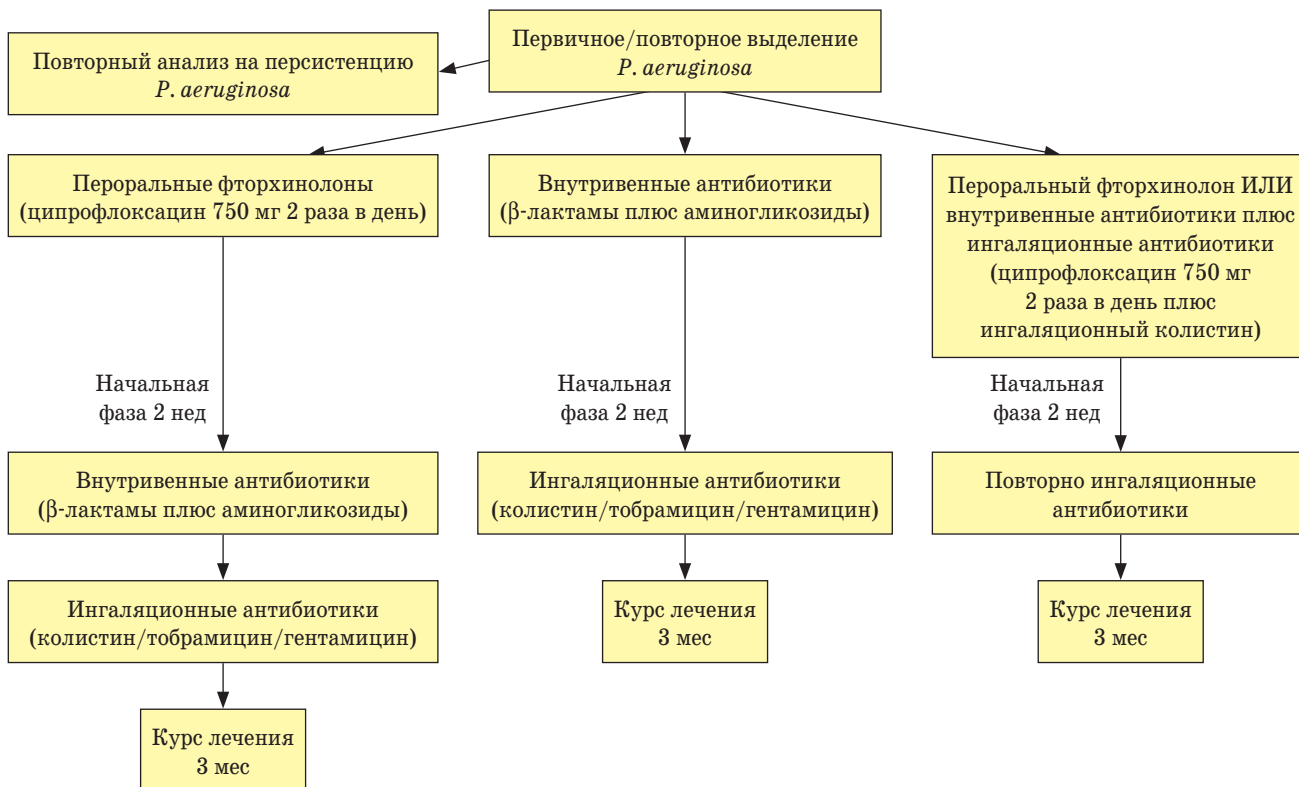
Таким образом, хотя азтреонам оказывал положительное влияние на микробиологические показатели, доказательств влияния препарата на клинические исходы не обнаружено.

Эффективность ингаляционного азтреонама у пациентов с бронхоэктазией необходимо изучать в дальнейших исследованиях, возможно, с другим дизайном и схемой дозирования, прежде чем можно будет сделать обоснованные выводы.

#### Эрадикация *P. aeruginosa*

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что антибактериальная терапия направлена на эрадикацию *P. aeruginosa* с целью избавления от носительства хронической инфекции, хотя у части пациентов рецидивы наблюдаются в первые 6–12 мес после эрадикации. В исследовании, проведенном в Великобритании, успешная эрадикация отмечалась у 52% пациентов через 6 мес лечения, причем приблизительно у 30% из них через 12 мес наступал рецидив заболевания [1].

Имеются ограниченные данные в поддержку выбора схемы лечения для эрадикации *P. aeruginosa*. Рекомендации варьируют в отношении выбора препарата, назначения перорального ципрофлоксацина в комбинации с ингаляционным антибиотиком (тобрамицином или колистином) или без него, длительность курса лечения может



Три возможных альтернативных пути эрадикации *P. aeruginosa*, включающих препараты, наиболее часто используемые в клинической практике. После каждого этапа рекомендуется повторить посев мокроты на *P. aeruginosa* и при положительной культуре перейти к следующему этапу (адаптировано из [1]).



составлять до 12 мес [1, 5, 39]. Роль внутривенных антибиотиков менее ясна, в основном они рекомендуются при обострениях бронхоэктазии [40–42]. Последнее руководство ERS по бронхоэктазии рекомендует 3 альтернативных протокола эрадикации *P. aeruginosa*, основанных на данных опубликованных неконтролируемых исследований (рисунок) [1].

При ведении пациента с недавно идентифицированной в мокроте культурой *P. aeruginosa* следует рассматривать все варианты лечения с учетом клинического состояния (стабильное течение болезни или стадия обострения), сроков, прошедших с момента выделения изолята. В недавно опубликованном руководстве рекомендуется начальное лечение ципрофлоксацином по 750 мг 2 раза в день в течение 3 нед [39]. Если пациент не может использовать ципрофлоксацин (непереносимость или аллергия) и у него имеются признаки тяжелого течения бронхоэктазии и/или иммуносупрессии, может быть добавлен ингаляционный антибиотик в течение 3 мес [43]. Если выделение в мокроте *P. aeruginosa* совпадает с обострением бронхоэктазии, рекомендуется внутривенное введение антибиотиков в течение 2 нед. Варианты, которые следует учитывать при повторном выделении *P. aeruginosa* в течение года, включают повторное лечение ципрофлоксацином и ингаляционным антибиотиком (тем же или альтернативным антибиотиком, который назначен при начальной терапии) или комбинацией внутривенных и ингаляционных антибиотиков. Ключевым фактором в оценке эффективности терапии является отсутствие в мокроте *P. aeruginosa* (во время лечения, после завершения курса и при последующем наблюдении).

## Заключение

В ряде исследований, посвященных лечению антибиотиками стабильных пациентов с бронхоэктазией, сообщалось о положительном их влиянии на клинические и другие показатели. Очень важным результатом оценки эффективности лечения бронхоэктазии является его влияние на частоту обострений. Однако в доступных исследованиях по антибиотикотерапии наблюдались противоречивые результаты, причем многие антибиотики не влияли на частоту обострений. Поэтому первостепенное значение будут иметь исследования с оценкой частоты обострений в качестве основного параметра. Кроме того, исследования должны изучать вопрос непрерывной антибактериальной терапии и иметь продолжительность не менее 12 мес.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что будущие исследования антибактериальной терапии при бронхоэктазии должны быть сосредоточены на оценке клинических симптомов и качества жизни, а не на эрадикации бактериальной колонизации, поскольку последняя не обязательно отражается на заболеваемости и отдаленном исходе.

В заключение следует отметить, что в настоящее время имеется ограниченное количество работ по использованию антибиотиков при лечении пациентов со стабильной бронхоэктазией. Необходимо проведение рандомизированных плацебоконтролируемых долгосрочных исследований по оценке эффективности антибиотиков с целью профилактики обострений бронхоэктазии у взрослых пациентов.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)

## Antibacterial Therapy for Stable Bronchiectasis in Adults

E.Kh. Anaev

Over the past two decades, interest to bronchiectasis has increased as evidenced by creation of registries in some countries and publication of guidelines for patient management. The treatment of patients with bronchiectasis is aimed to prevent exacerbations, reduce symptoms, stop the deterioration of pulmonary function, improve the quality of life and stop the progression of the disease. However, the principles of patient management, especially the administration of antibiotics are not clearly defined. This review provides information on the efficacy and safety of antibiotics in patients with the stable course of bronchiectasis.

**Key words:** bronchiectasis, treatment, antibiotics, *Pseudomonas aeruginosa*.