

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, кафедра терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломного образования

# Роль макролідних антибіотиків в ліченні інфекцій дихательних шляхів

**А**наліз тенденцій в ліченні інфекцій дихательних шляхів в амбулаторній практиці за останні 10 років в США свідчить про зниження частоти призначення антибіотиків на 18% при зберіганні кількості звернень, при цьому відмічено зменшення частоти застосування пеніцилінів, цефалоспоринов і тетрациклінів.

В той же час значно (в 9 раз) збільшилася частота призначень азитромицину, який став найбільш широко застосовуваним макролідом (10% всіх призначень при захворюваннях дихательних шляхів і середнім отите), а також респираторних фторхинолонів [1].

Аналогічні тенденції відомі і в країнах Західної Європи. Так, за даними EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), в останні 10 років спостерігається збільшення частоти призначення фторхинолонів і азитромицину на фоні зменшення частоти призначення кларитромицину і практично повного відсутності еритромицину [2].

Ці тенденції пов'язані з спробами вирішення проблем емпіричної терапії інфекцій дихательних шляхів, найбільш важливі з яких:

- неоправданне призначення антибіотиків при вірусних інфекціях;
- використання аミノпеніцилінів при ліченні гострих бронхітів і інфекцій, викликаних атипичними збудителями;
- резистентність *Streptococcus pneumoniae* до аミノпеніцилінів і макролідів.

В цілому в останні роки відзначається збільшення ролі респираторних фторхинолонів і азитромицину в ліченні інфекцій дихательних шляхів.

## Роль макролідних антибіотиків в ліченні пневмоній

Застосовувані сьогодні методи виділення збудителів вимагають тривалого періоду. Як відомо, ефективність антибіотичної терапії пневмонії прямо

коррелує з часом початку лічення. З урахуванням цього в деяких сучасних керівництвах по ліченню пневмонії (зокрема, в Великобританії) вже внесені рекомендації по скороченню мінімального періоду до початку антибіотичної терапії з 8 до 4 годин [3].

Оптимальним підходом до вирішення цієї клінічної проблеми є розробка експрес-методів ідентифікації збудителів. Деякі з цих методів уже почали застосовуватися в клінічній практиці, зокрема експрес-метод ідентифікації *Streptococcus pneumoniae* шляхом визначення наявності розчинного C-полісахариду і експрес-метод визначення *Legionella pneumophila*. Однак на даний час питання експрес-діагностики збудителя при пневмонії ще не вирішені, і в клінічній практиці продовжує застосовуватися емпірична терапія, заснована на інформації про найбільш ймовірних збудителів і оцінці в рандомізованих дослідженнях ефективності різних режимів терапії.

Структура найбільш ймовірних збудителів пневмонії залишається схожою в більшості регіонів світу (табл. 1) [4].



А.В. Бильченко

Лідуючу позицію серед патогенів, викликають пневмонію, в усіх групах хворих продовжує займати *Streptococcus pneumoniae*, що обумовлює первинне значення визначення чутливості пневмококка до найбільш широко застосовуваних антибіотиків.

Резистентність *Streptococcus pneumoniae* до пеніцилінів і макролідів *in vitro* почала швидко зростати в початку 1990-х років, досягнувши піку в 1999 році з наступним незначним зниженням і стабілізацією протягом останніх 10 років [5-9]. Зокрема для Європи більш характерно метилювання рибосомальних місць зв'язування, кодує геном *ermB* з високим рівнем резистентності до макролідів (МПК еритромицину 128 мкг/мл), а для Північної Америки – активний

Амбулаторные больные	Госпитализированные больные	Госпитализированные в ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> Респираторные вирусы	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> spp. Аспирационные респираторные вирусы	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella</i> spp. Грамотрицательные бактерии <i>H. influenzae</i>

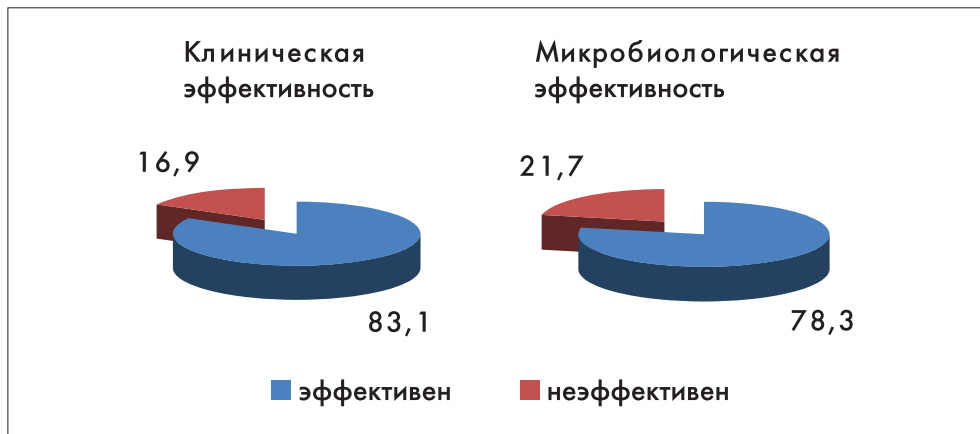


Рис. 1. Эффективность азитромицина у больных ВП, вызванной резистентными к макролидам *in vitro* штаммами *Streptococcus pneumoniae* [11]

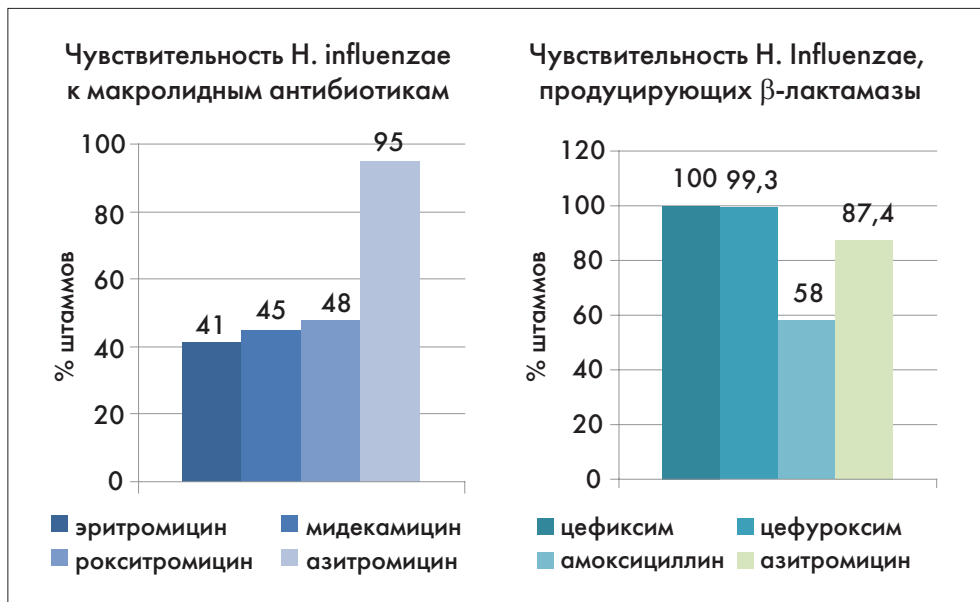


Рис. 2. Чувствительность *Haemophilus influenzae*, в том числе β-лактамазопродуцирующих штаммов, к антибиотикам

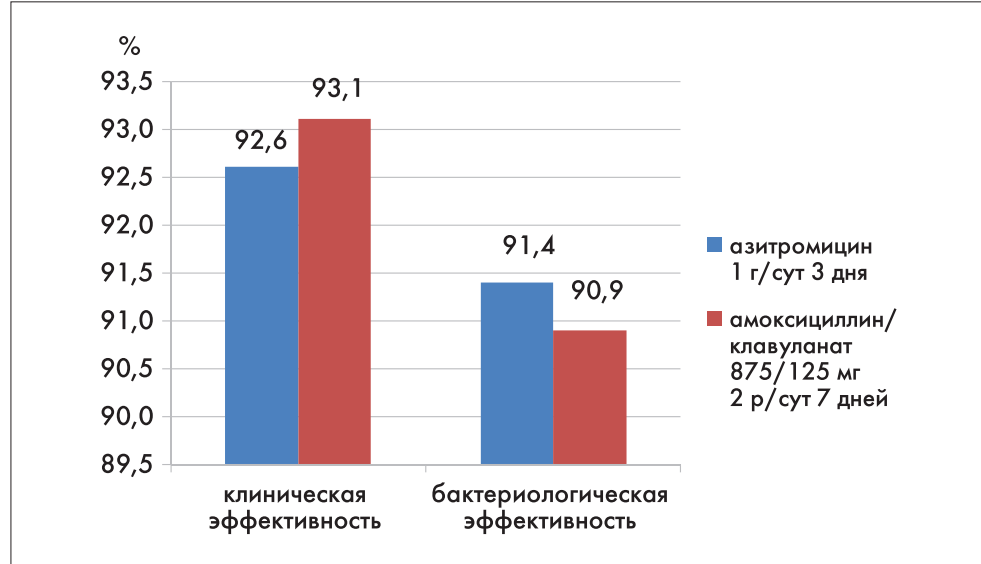


Рис. 3. Сравнение эффективности азитромицина и амоксициллина/клавуланата в эмпирической терапии ВП

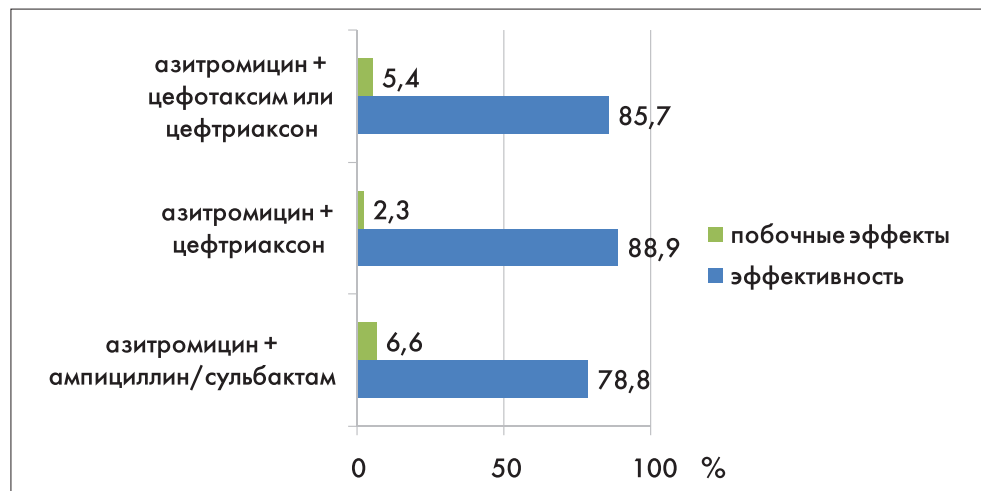


Рис. 4. Эффективность комбинированной терапии азитромицин + β-лактамы у госпитализированных больных ВП

захват через транспортные системы клеток, кодируемый геном *mefA* с низким уровнем резистентности (МПК эритромицина от 1 до 64 мкг/мл) [10].

Клиническая роль резистентности *Streptococcus pneumoniae in vitro* к макролидам неоднозначна. В ряде исследований была показана высокая эффективность азитромицина у больных с наличием резистентности *in vitro* к макролидам (рис. 1).

В одном из исследований азитромицин назначали пациентам с внебольничной пневмонией (ВП), при этом у 85,7% больных были выделены резистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae* (в половине случаев с высоким уровнем резистентности). Несмотря на наличие резистентности *in vitro*, азитромицин продемонстрировал высокую клиническую (83,1%) и микробиологическую (78,3%) эффективность [11]. Это позволяет использовать препарат для эмпирической терапии ВП даже при наличии резистентных к аминопенициллинам и макролидам штаммов.

Второй по частоте выявляемости остается группа внутриклеточных возбудителей. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila* являются причиной ВП в 20-28% всех случаев [12]. *Chlamydia pneumoniae* выявляется в 10% случаев ВП и 5% бронхитов. В большинстве случаев течение заболевания легкое или бессимптомное [13].

Ведущая роль макролидных антибиотиков в лечении пневмоний, обусловленных внутриклеточными возбудителями, на сегодня не вызывает сомнений. С учетом высокой частоты выделения внутриклеточных возбудителей возникает вопрос о преимуществах эмпирической терапии, направленной на их эрадикацию. Многочисленные метаанализы исследований, в которых сравнивались различные режимы терапии, направленные и не направленные на эрадикацию внутриклеточных возбудителей, показали, что при подозрении на *Legionella pneumophila* не вызывают сомнений преимущества эмпирической терапии макролидными антибиотиками [14]. Оценка эффективности эмпирической терапии, направленной на эрадикацию *Chlamydia pneumoniae*, ограничена в связи с трудностями корректной диагностики возбудителя. Контролируемые исследования подтвердили эффективность эмпирической терапии ВП, определяемую на основании клинических критериев, при подозрении на *Mycoplasma pneumoniae*, особенно у молодых пациентов [12].

Для пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, характерны появление загрудинной боли, выделение негнойной мокроты в незначительном количестве, нормальный уровень лейкоцитов, увеличение титра IgM и IgG. Следует учитывать, что обнаружение хламидий и микоплазм в респираторных секретах без соответствующей клинической картины диагностического значения не имеет.

Следующим по значимости возбудителем, вероятность которого нужно учитывать при выборе эмпирической терапии, является гемофильная палочка — *Haemophilus influenzae*. Азитромицин — единственный

макролидный антибиотик, к которому имеет чувствительность *Haemophilus influenzae*, в том числе его  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы. (рис. 2) [15].

Длительность антибактериальной терапии при ВП в соответствии с действующими рекомендациями должна составлять 5 дней или больше, а при отсутствии повышения температуры — 48-72 ч. Ведущая роль азитромицина в лечении ВП обусловлена также возможностью проведения более коротких курсов терапии. Так, в открытом рандомизированном сравнительном исследовании была показана одинаковая эффективность эмпирической терапии азитромицином

в дозе 1 г/сут в течение 3 дней и амоксицилином/клавуланатом в дозе 875/125 мг 2 р/сут в течение 7 дней (рис. 3) [16].

Короткие курсы антибактериальной терапии способствуют повышению приверженности к лечению, снижению риска формирования резистентности возбудителей к антибиотикам, уменьшению количества побочных эффектов и снижению стоимости терапии [17].

Высокая эффективность эмпирической ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с  $\beta$ -лактамами у госпитализированных пациентов с ВП была подтверждена в ряде исследований (рис. 4) [20-22].

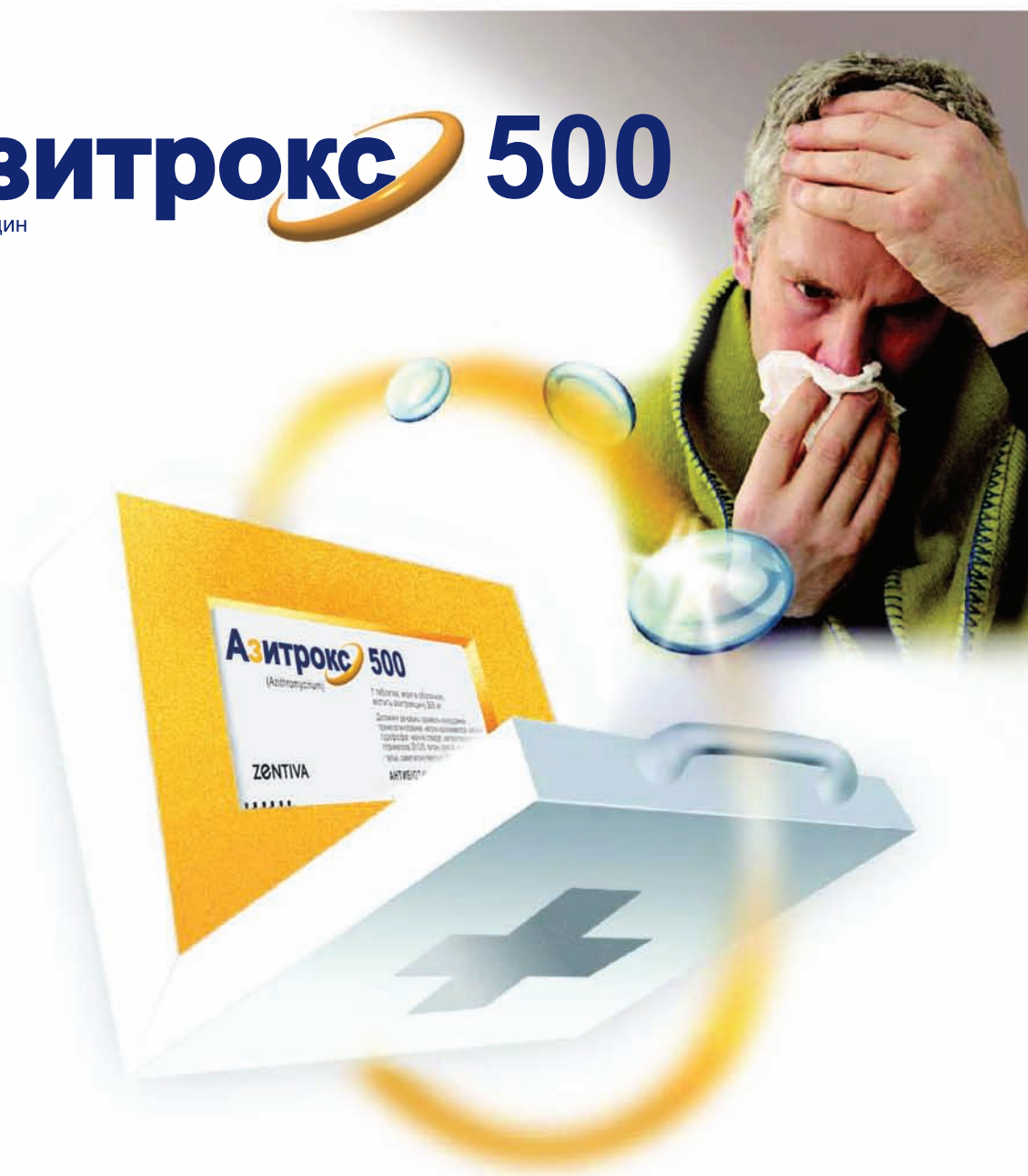
В госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) нуждаются приблизительно 10-20% больных пневмонией. Прогноз заболевания в таком случае неблагоприятный: так, показатель 30-дневной смертности составляет 23%, общей смертности в течение года — 28%. При выборе препаратов для эмпирической терапии больных ВП, госпитализированных в ОРИТ, необходимо учитывать всех возможных возбудителей. При подозрении на *Legionella pneumophila* несомненную пользу окажет назначение азитромицина [23].

Продолжение в следующем номере. 

## Сезон інфекцій дихальних шляхів?

# Азитрокс 500

Азитроміцин



## Зручна та надійна допомога!<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Азитрокс 500. Наказ МОЗ України № 554 від 11.08.06.

<sup>2</sup> Т. А. Перцева. Место макролидных антибиотиков в лечении внебольничной пневмонии. // Здоров'я України. — 2009. — № 23/1. — С. 25.

Регістраційні посвідчення: UA/4822/01/01, UA/4822/01/02. Перед застосуванням препарату проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама: лікарський засіб. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиллянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

**ZENTIVA**

У складі групи санofi-авентіс