А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, кафедра терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Роль макролидных антибиотиков в лечении инфекций дыхательных путей

Продолжение. Начало в № 3/2011.

Сравнительный метаанализ 15 исследований, в которых изучалась эффективность азитромицина по сравнению с амоксициллином/клавуланатом в лечении острых инфекций дыхательных путей, показал более высокую клиническую эффективность азитромицина. Тем не менее из-за методологических различий в оценке клинической эффективности в разных исследованиях полученные данные нельзя считать статистически достоверными; результаты анализа профиля безопасности препаратов свидетельствуют о достоверных преимуществах азитромицина в сравнении с амоксициллином/клавуланатом (рис. 5).

Азитромицин входит в схемы лечения всех 4 групп пациентов с ВП и может использоваться как препарат выбора (в частности, при подозрении на наличие атипичных возбудителей). Азитромицин – единственный макролид, к которому чувствителен Haemophilus influenzae. На фармацевтическом рынке представлен азитромицин производства компании Zentiva, входящей в состав sanofi-aventis, – Азитрокс.

Азитромицин может использоваться короткими курсами 3-5 дней при легком течении ВП, при этом высокие концентрации действующего вещества в тканях сохраняются даже через 7-10 дней после прекращения терапии. Необходимость применения препарата всего 1 раз в сутки повышает приверженность больных к терапии.

Азитромицин является предпочтительным препаратом при аллергии на β-лактамы или их предшествующем использовании в течение 3 мес, при сопутствующей патологии ЖКТ, ассоциированной с Helicobacter pylori (пептическая язва, хронический гастрит, ГЭРБ, дисбиоз кишечника, синдром разраженного кишечника).

Высокая эффективность азитромицина в эрадикации Helicobacter pylori была подтверждена данными недавно опубликованного метаанализа 14 исследований с участием 1421 пациента. Использование азитромицина в трехкомпонентных схемах эрадикации H. pylori по эффективности было эквивалентно стандартным трехкомпонентным режимам, но достоверно реже ассоциировалось с развитием побочных эффектов [25].

Азитрокс позитивно влияет на иммунный ответ, обладает длительным постантибиотическим эффектом и выраженным противовоспалительным действием (табл. 2).

Положительное влияние на иммунный ответ, а также наличие противовоспалительного эффекта послужило патогенетическим обоснованием применения азитромицина у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА).

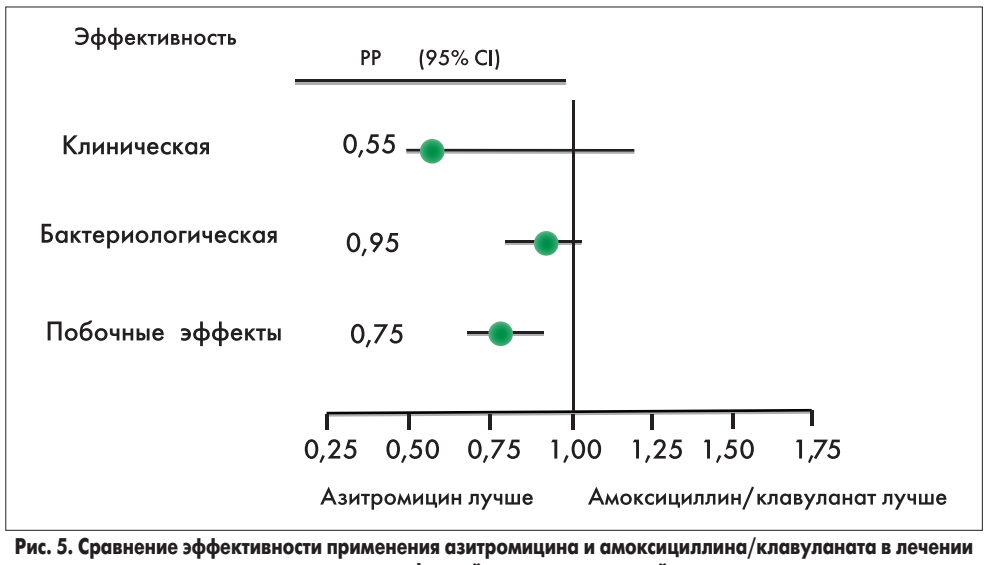


Рис. 5. Сравнение эффективности применения азитромицина и амоксициллина/клавуланата в лечении острых инфекций дыхательных путей

Таблица 2. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидных антибиотиков

	Патогенетические эффекты	Макролиды
Эндотелиальная функция	Улучшение эндотелиальной функции	Азитромицин
Цитокины (моноцитов или макрофагов)	Снижение уровня интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли α	Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин
	Снижение уровня моноцитарного хемотаксического белка-1	Азитромицин
Системное воспаление	Снижение уровня Е-селектина Снижение уровня СРБ	Азитромицин, рокситромицин
Оксидативный стресс	Антиоксидантное действие	Эритромицин, рокситромицин
Коагуляция	Снижение уровня фактора Виллебранда	Азитромицин
	Апоптоз периферических лимфоцитов	Азитромицин, кларитромицин

Таблица 3. Возбудители, наиболее часто приводящие к обострениям ХОБЛ

Респираторные вирусы	Бактериальные патогены	Атипичные микроорганизмы
Риновирусы Коронавирусы Вирус гриппа Вирус парагриппа Аденовирусы Респираторно-синцитиальный вирус Метапневмовирус	H. influenzae M. catarrhalis S. pneumoniae Реже: H. parainfluenzae S. aureus P. aeruginosa Pseudomonas spp.*	C. pneumoniae** M. pneumoniae Legionella

** У больных со значительной обструкцией или принимавших антибиотики.*
*** 4-16% случаев обострений хронического бронхита, 34% у курильщиков и принимающих кортикостероиды [33, 34].*

Роль макролидных антибиотиков в лечении ХОБЛ

В течение последних нескольких лет многочисленные исследования подтвердили роль воспаления в развитии ХОБЛ [26-28]. Доказана роль множества медиаторов, включая интерлейкин-8 (IL-8), лейкотриен B_4 (LTB_4), фактор некроза опухоли α (TNFα), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), RANTES и эндотелин-1 (ET-1) [28].

Воспалительный процесс обусловливает усугубление оксидативного стресса при обострении ХОБЛ [29]. Причиной формирования воспалительного ответа при этом заболевании могут быть различные инфекционные и неинфекционные агенты, причем наиболее часто – вирусы (табл. 3) [30-32]. Кроме того, развитие ХОБЛ может быть связано с атипичными возбудителями – Chlamydophila pneumoniae (чаще), Mycoplasma pneumonia и Legionella [35].

Более противоречивые данные получены в отношении роли бактериальных патогенов в развитии ХОБЛ. При использовании традиционных методов определения возбудителей наиболее часто выявлялись Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis и Streptococcus pneumoniae [36]. Важно подчеркнуть, что выявление бактериальных возбудителей ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания [37].

В настоящее время накоплено достаточно доказательств эффективности антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ. В частности, применение антибиотиков рекомендовано больным с обострениями ХОБЛ, у которых выявляются как минимум два из перечисленных симптомов: увеличение одышки, увеличение количества мокроты, изменение ее цвета [39].

Макролидные антибиотики включены практически во все руководства по лечению обострений ХОБЛ и рекомендованы больным с нетяжелым течением заболевания при отсутствии

А.В. Бильченко

подозрения на наличие возбудителей, резистентных к стандартной антибактериальной терапии (P. aeruginosa, резистентных штаммов бактерий) [39, 40].

В целом макролиды активны в отношении микроорганизмов, вызывающих обострение ХОБЛ, при этом они проявляют различную активность в отношении Haemophilus influenzae. Так, азитромицин продемонстрировал лучшую бактериологическую и клиническую активность по сравнению с кларитромицином [34].

Важным преимуществом является влияние макролидных антибиотиков на иммунный ответ, что оказывает дополнительный положительный эффект в лечении больных ХОБЛ.

Роль макролидных антибиотиков в лечении БА

Роль макролидов в терапии БА в отличие от лечения ХОБЛ недостаточно изучена. Тем не менее на сегодняшний день накоплено большое количество эпидемиологических, экспериментальных и клинических данных, подтверждающих роль внутриклеточных возбудителей в развитии обострений заболевания [41].

В свою очередь, положительное влияние макролидных антибиотиков на иммунный ответ, доказанное в экспериментальных и клинических исследованиях [42], может обеспечить дополнительные преимущества в лечении обострений БА [34].

Это послужило основанием для изучения эффективности макролидов в терапии обострений БА.

Результаты рандомизированного плацебо контролированного исследования [43], в котором изучалась эффективность азитромицина 600 мг/сут в течение 3 дней и затем 600 мг/нед на протяжении 5 нед, показали, что у пациентов с обострением бронхиальной астмы и наличием IgA к Chlamydophila pneumoniae наблюдалось достоверное улучшение симптомов и уменьшение частоты развития приступов на 40%. Результаты этого и других исследований свидетельствуют о том, что азитромицин эффективен у больных БА только при наличии IgA к внутриклеточным возбудителям.

Целесообразность применения азитромицина при БА сегодня продолжает активно изучаться в контролируемых исследованиях [44]. В то же время в клинической практике отмечается увеличение частоты назначений азитромицина в лечении обострений этого заболевания [45].

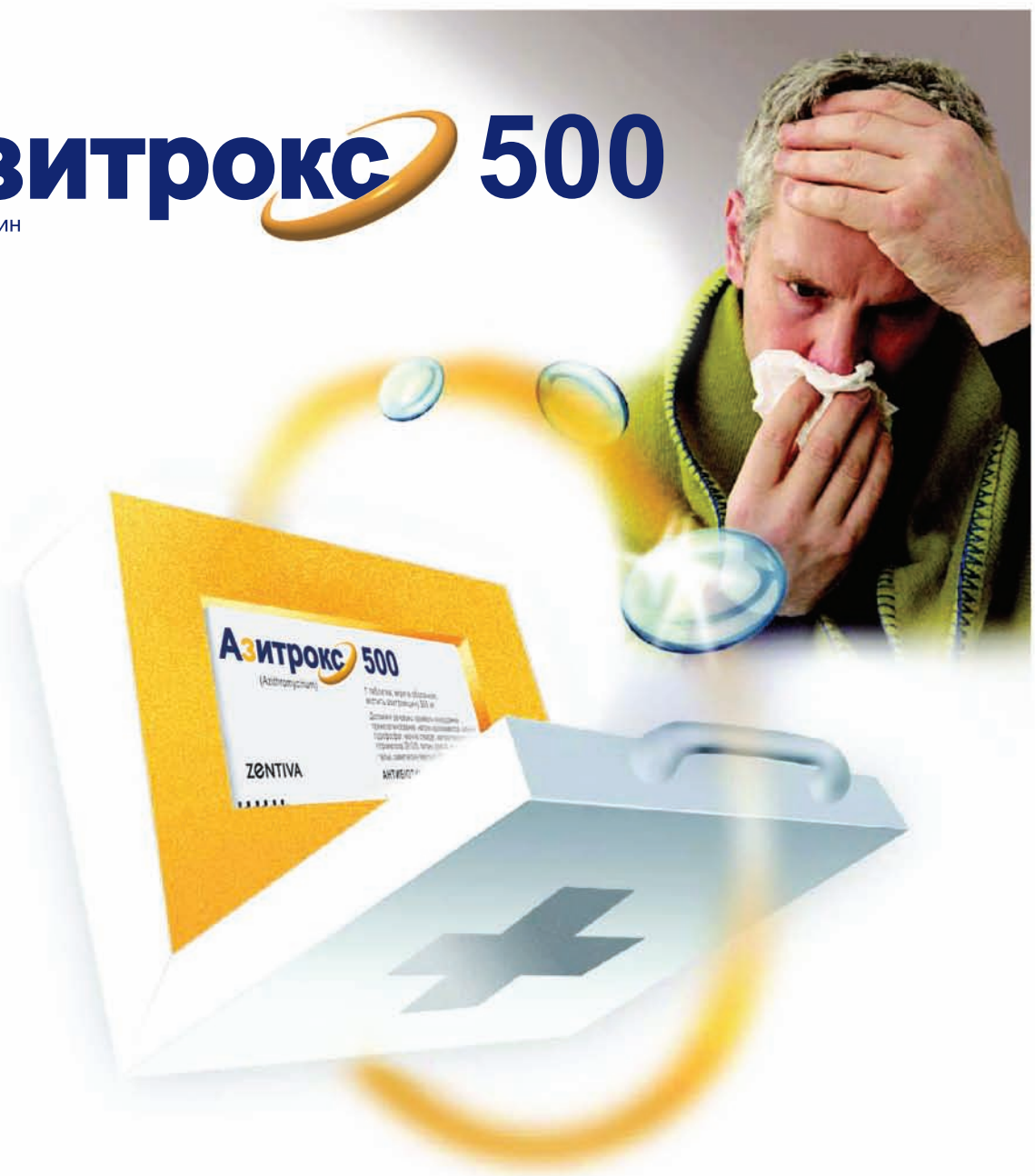
В целом увеличение назначений азитромицина в течение последних 10 лет обусловлено его возрастающей ролью в лечении инфекций дыхательных путей.

Литература

1. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. JAMA 2009; 302 (7): 758-766.
2. Metz-Gercek S. et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: Trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. BMC Infect Dis 2009; 13 (9): 61.
3. The British Thoracic Society Guidelines For The Management Of Community Acquired Pneumonia In Adults Update. Thorax 2009; 64 (Suppl III).
4. File T.M. The Science of Selecting Antimicrobials for Community-Acquired Pneumonia (CAP). Manag Care Pharm 2009; 15 (2) (Suppl): S5-S11.
5. Karchmer A.W. Increased antibiotic resistance in respiratory tract pathogens: PROTEKT US – an update. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 3): S142-S150.
6. Doern G.V., Brown S.D. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000–01. J Infect 2004; 48 (1): 56-65.
7. The Alexander Network. Available at: http://www.alexandernetwork.com
8. Critchley I.A., Brown S.D., Traczewski M.M. et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005-2006 U.S. Faropenem surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51 (12): 4382-4389.
9. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Jones M.E. et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998–2002). Clin Infect Dis 2003; 36 (8): 963-970.
10. Isozumi R. et al. Genotypes and related factors reflecting macrolide resistance in pneumococcal pneumonia infections in Japan. J Clin Microbiol 2007; 45: 1440-1446.
11. Yanagihara K., Izumikawa K. Higa F. et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae infection. Intern Med 2009; 48 (7): 527-535.
12. Bartlett J.G. Is activity against «atypical» pathogens necessary in the treatment protocols for community-acquired pneumonia? Issues with combination therapy. Clinical Infectious Diseases 2008; 47: S232–236.
13. Burillo A. Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am 2010; 24 (1): 61-71.
14. 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: 456–460.
15. Harrison C.J., Woods C., Stout G. et al. Susceptibilities of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and Moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. J Antimicrob Chemother 2009; 63 (3): 511-519.
16. Paris R., Confalonieri M., Dal Negro R. et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. J Chemother 2008; 20 (1): 77-86.
17. Garau J., Baquero F., Perez-Trallero E. et al. NACER Group. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (4): 322-329.
18. Lui G., Ip M., Lee N. et al. Role of 'atypical pathogens' among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Respirology 2009; 14 (8): 1098-1105.
19. 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 (21): 2562-2572.
20. Molchanova O.V., Suleymanov S.S., Ostrovskiy A.B. Antibiotic therapy of severe community-acquired pneumonia. Antibiot Khimioter 2009; 54 (5-6): 65-68.
21. Rubio F.G., Cunha C.A., Lundgren F.L. et al. Intravenous azithromycin plus ceftriaxone followed by oral azithromycin for the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia: an open-label, non-comparative multicenter trial. Braz J Infect Dis 2008; 12 (3): 202-209.
22. Todisco T., Dal Farra F., Ciliberti G. et al. An Italian experience of sequential intravenous and oral azithromycin plus intravenous ampicillin/sulbactam in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Chemother 2008; 20 (2): 225-232.
23. File T.M., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med 2010; 122 (2): 130-141.
24. Panpanich R., Lerttrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1.
25. Dong J., Yu X.F., Zou J. Azithromycin-containing versus standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2009; 15 (48): 6102-6110.
26. Wedzicha J.A. Exacerbations. Etiology and pathophysiologic mechanisms. Chest. 2002; 121: S136-S41.
27. Pietila M.P., Thomas C.F. Inflammation and infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Sem Resp Inf 2003; 18: 9-16.
28. White A.J., Gompertz S., Bayley D.L. et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. Thorax 2003; 58: 680-685.
29. Tsoumakidou M. et al. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD. Chest 2005; 127: 1911-1918.
30. Pletz M.W., McGee L., Jorgensen J. et al. Levofloxacin-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in the United States: evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3491-3497.
31. Wedzicha J.A. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 115-120.
32. Hamelin M.E., Cote S., Laforge J. et al. Human metapneumo-virus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Infect Dis 2005; 41: 498-502.
33. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 109-114.
34. Martinez F., Curtis J.L., Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. J Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3 (3): 331-350.
35. Seemungal T.A., Wedzicha J.A., MacCallum P.K. et al. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. Thorax 2002; 57: 1087.
36. Monso E., Garcia-Aymerich J., Soler N. et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. Epidemiol Infect 2003; 131: 799-804.
37. Banerjee D., Honeybourne D., Khair O.A. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-to-severe stable COPD: a randomized controlled trial. Treat Respir Med 2004; 3: 59-65.
38. Bandi V., Jakubowycz M., Kinyon C. et al. Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with respiratory viruses and non-typeable Haemophilus influenzae. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 10: 69-75.
39. Blasi F., Ewig S., Torres A. et al. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. Pulm Pharmacol Ther 2006; 19: 361-369.
40. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26: 1139-1180.
41. Douwes J., Gibson P., Pekkanen J. et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax 2002; 57: 643.
42. Beigelman A., Gunsten S., Milols C.L. et al. Azithromycin attenuates airway inflammationin a noninfectious mouse model of allergic asthma. Chest 2009; 136: 498-506.
43. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S. et al. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. PLOS clinical trials. 2006; e11: 1-9.
44. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. Allergol Immunopathol 2010.
45. Kozyrskyj A.L., Dahl M.E., Ungar W.J. et al. Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice? Pediatrics 2006; 117 (6): e1104–1110.

Сезон інфекцій дихальних шляхів?

Азитрокс 500
Азитроміцин



Зручна та надійна допомога![1,2]

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Азитрокс 500. Наказ МОЗ України № 554 від 11.08.06.
[2] Т. А. Перцева. Место макролидных антибиотиков в лечении внебольничной пневмонии. // Здоров'я України. — 2009. — № 23/1. — С. 25.

Реєстраційні 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 «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

ZENTIVA
У складі групи санофі-авентіс