

# Макролиды в лечении инфекций дыхательных путей: бесспорные факты и спорные вопросы

Комментарий специалиста

**В течение многих лет в разных странах мира макролидные антибиотики являются одними из наиболее часто назначаемых противомикробных средств в амбулаторной практике, особенно при лечении инфекций дыхательных путей. Чем же обусловлена такая популярность макролидов? С этим вопросом мы обратились к одному из ведущих специалистов нашей страны в области пульмонологии и антибиотикотерапии, заведующему кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктору медицинских наук, профессору Юрию Михайловичу Мостовому.**

**?** Чем обусловлена такая востребованность макролидов среди врачей, занимающихся лечением пациентов с респираторными инфекциями?

— Напомню, что согласно современным международным и отечественным рекомендациям макролиды наряду с  $\beta$ -лактамами (аминопенициллинами, цефалоспоридами) и респираторными фторхинолонами являются препаратами первого выбора для эмпирической антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей, поэтому их популярность неудивительна. В свою очередь, столь важное место в клинических руководствах макролидам было отведено не случайно.

Прежде всего, макролидные антибиотики обладают достаточно широким спектром противомикробного действия, который, что очень важно, включает наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций — как грамотрицательные и грамположительные типичные микроорганизмы (пневмококк, гемофильную палочку, моракселлу, гемофильский стрептококк и т. д.), так и атипичные патогены (микоплазму, хламидию, легионеллу). Активность против внутриклеточных возбудителей отличает макролиды от многих других классов антибиотиков и делает их препаратами первого ряда в лечении тех инфекционных заболеваний, причиной которых нередко выступают атипичные микроорганизмы (сами по себе или в ассоциации с типичными респираторными патогенами). Например, внебольничная пневмония (ВП) в среднем в 10-15% случаев вызвана атипичными возбудителями, они являются копатогенами пневмококка еще в 10-15% случаев этого заболевания.

Активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов обладают также респираторные фторхинолоны. Однако в настоящее время по ряду причин (опасения относительно быстрого распространения вторичной резистентности бактерий в случае широкого применения этих антибиотиков, меньшая доказательная база, менее благоприятный профиль безопасности и др.) они рекомендованы для лечения нетяжелых внебольничных инфекций дыхательных путей только как препараты второго ряда (резерва) и не могут заменить макролиды.

Что касается приобретенной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам этой группы, то в Украине и России в отличие от многих других стран мира ее уровень остается невысоким и не представляет собой клиническую проблему. Так, по данным исследования ПеГАС, в России доля резистентных и умеренно-резистентных к макролидам штаммов пневмококка не превышает 8%. В Украине ситуация еще лучше — чувствительность пневмококка к этим препаратам, по данным исследования ПАРУс, составляет 96-100%.

Важным преимуществом макролидов при лечении респираторных инфекций является наличие у них неантибактериальных эффектов: иммуномодулирующих, противовоспалительных, опосредованных бронхолитических и мукорегуляторных свойств; способности разрушать микробную биопленку, потенцировать действие антисинегнойных препаратов и т. д. Эти свойства способствуют повышению эффективности антибиотикотерапии и ускорению процесса выздоровления.

Необходимо отметить, что макролиды в настоящее время признаны одним из наиболее безопасных классов антибиотиков. Они реже других противомикробных средств вызывают аллергические реакции, хотя, безусловно, следует помнить, что абсолютно безопасных лекарств не существует, и в случае макролидов не стоит забывать, например, о возможных лекарственных взаимодействиях и побочных эффектах. Назначение макролидов лицам с сербозной патологией гепатобилиарной системы требует мониторинга показателей функции печени, а пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями — контроля сердечного ритма и артериального давления. Но еще раз повторю, что в целом макролиды являются антибиотиками с очень высоким профилем безопасности.

И наконец, современные макролиды — класс антибиотиков с удобным режимом дозирования (однократно в сутки) и непродолжительным курсом приема (3-5 дней), что обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению и, соответственно, повышает его эффективность. Наличие пероральных и парентеральных лекарственных форм макролидов позволяет проводить лечение инфекций различной степени тяжести, а также использовать ступенчатую схему антибиотикотерапии, что дает возможность снизить расходы на лечение и нагрузку на медицинский персонал.

**?** Макролиды — достаточно «старый» класс антибактериальных препаратов, который применяется в клинической практике уже более полувека. Продолжаются ли исследования эффективности этих препаратов при заболеваниях дыхательных путей? Появились ли в последнее время новые данные, заслуживающие внимания врачей?

— Действительно, клиническая эффективность макролидов, особенно азитромицина, при инфекциях дыхательных путей уже очень хорошо изучена и подтверждена в сотнях клинических испытаний; то же касается профиля безопасности. В связи с этим в последние годы исследовательская работа сосредоточена в основном на изучении неантибактериальных свойств макролидов, о которых мы упомянули выше, и на перспективах их применения в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями легких — бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), муковисцидозом, панбронхиолитом и т. д. На сегодняшний день в этом направлении получены очень обнадеживающие результаты. Например, в прошлом году были представлены результаты масштабного исследования по изучению эффективности азитромицина в профилактике обострений ХОЗЛ (R.K. Albert et al., 2011). В этом исследовании приняли участие более 1 тыс. пациентов с ХОЗЛ, половина из которых в дополнение к традиционной терапии ХОЗЛ принимала в течение года азитромицин в дозе 250 мг/сут, остальные — плацебо. Период без обострений был намного более продолжительным в группе азитромицина и составил 266 дней по сравнению со 174 в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Частота обострений составила 1,48 и 1,83 эпизода на одного пациента в год соответственно ( $p = 0,01$ ). Таким образом, длительный прием азитромицина снизил риск обострений на 27% (OR 0,73;  $p < 0,001$ ).

**?** В каких клинических ситуациях показано применение макролидов?

— Макролиды являются препаратами выбора при любых респираторных инфекциях. Если говорить об инфекциях нижних дыхательных путей, то показаниями к их назначению являются ВП, инфекционные обострения ХОЗЛ, острый бронхит, инфекционное обострение бронхиальной астмы и др.

Макролиды наряду с амоксициллином относятся к препаратам первой линии при ВП нетяжелого течения у пациентов без дополнительных факторов риска (1-я клиническая группа). Поскольку при амбулаторном лечении нередко имеют место нарушения режима антибиотикотерапии (пропуск дозы, неполный курс и т. д.), что, безусловно, отражается на эффективности терапии, при ведении пациентов 1-й клинической группы предпочтение можно отдать азитромицину. Однократный прием этого препарата в сутки и 3-дневный курс лечения позволяют минимизировать риск указанных ошибок. Напомню, что согласно результатам многочисленных клинических исследований 3-дневный курс лечения азитромицином при респираторных инфекциях не уступает по эффективности более продолжительному приему других антибиотиков.

У пациентов с ВП 3-й клинической группы, которым показано стационарное лечение в отделении терапевтического профиля, оптимальной схемой антибактериальной терапии является применение защищенных аминопенициллинов или цефалоспоринов II-III поколения (для парентерального введения) в комбинации с макролидом (перорально).

Макролид также входит в состав комбинированной антибиотикотерапии тяжелой ВП, требующей госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (4-я клиническая группа). В таких случаях его назначают с защищенным аминопенициллином или цефалоспорином III поколения парентерально.

Как уже было отмечено ранее, макролиды показаны также при инфекционных обострениях ХОЗЛ и бронхиальной астмы. В этих клинических ситуациях их преимуществом является низкий аллергенный потенциал, а также наличие иммуномодулирующих, противовоспалительных свойств и опосредованного бронхолитического эффекта, что позволяет быстрее купировать обострение. При ведении пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ следует помнить, что если за последние несколько месяцев больному уже назначали  $\beta$ -лактамы, то на этот раз выбор следует остановить на макролиде.

Макролиды могут быть добавлены к антипсевдомонадным антибиотикам у пациентов с обострением ХОЗЛ и наличием факторов риска синегнойной инфекции (например, пожилой и старческий возраст, проживание в доме престарелых и т. д.). Они не обладают непосредственной активностью в отношении *P. aeruginosa*, но за счет разрушения биопленки бактерий потенцируют действие антисинегнойных препаратов.

**?** Преимущества макролидов в лечении инфекций дыхательных путей очевидны, но все ли препараты данного класса действуют одинаково? Существуют ли клинические ситуации, в которых предпочтение следует отдать какому-либо представителю класса?

— Для лечения инфекций дыхательных путей наиболее целесообразно применение двух препаратов из класса макролидов —



Ю.М. Мостовой

азитромицина и кларитромицина, поскольку только они обладают клинически значимой активностью против гемофильной палочки (причем азитромицин в большей степени). Напомню, что этот микроорганизм является вторым по частоте возбудителем респираторных инфекций после пневмококка. А при инфекционных обострениях ХОЗЛ гемофильная палочка является основным причинным патогеном, поэтому в данной клинической ситуации, безусловно, предпочтителен выбор азитромицина — наиболее активного в отношении этой палочки антибиотика.

**?** Какие еще факторы следует учитывать при выборе антибиотика, в частности макролида, для лечения респираторных инфекций?

— Немаловажными критериями являются качество препарата и его стоимость. Если в силу экономических причин врач решает назначить пациенту генерический препарат, то я бы рекомендовал остановить выбор на препаратах известных мировых производителей, для которых подтверждена биоэквивалентность оригинальному антибиотику. Среди генериков азитромицина хотелось бы выделить Азитро САНДОЗ®, который производится европейской фармацевтической компанией и представлен на фармацевтическом рынке стран Европейского Союза и других государств мира. Он биоэквивалентен оригинальному препарату, но при этом значительно дешевле. Хочу подчеркнуть, что Азитро САНДОЗ® имеет подтверждение биоэквивалентности FDA, а экстраполировать результаты клинических исследований, показавших эффективность оригинальных препаратов, можно только на генерики с доказанной биоэквивалентностью.

Резюмируя вышесказанное, отмечу, что макролидные антибиотики являются уникальным классом препаратов, поэтому и заслужили популярность врачей во всем мире. Помимо высокой противомикробной активности, они обладают полезными неантибактериальными эффектами, что способствует более быстрому выздоровлению пациента с респираторной инфекцией; характеризуются высоким профилем безопасности и удобством приема, обеспечивающим хороший комплайенс. При выборе препарата из класса макролидов рекомендую обратить внимание на Азитро САНДОЗ® — высококачественный генерик азитромицина. По соотношению «цена/качество» он представляется сегодня наиболее приемлемым для украинского потребителя.

Подготовила Наталья Мищенко  
4-21-АЗД-РЕЦ-0312

