И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Азитромицин при инфекциях нижних дыхательных путей: взгляд с позиции доказательной медицины

И.Г. Березняков

Среди всех макролидных антибиотиков азитромицин по многим параметрам уникален. Он не только единственный представитель 15-членных макролидов, но и – благодаря своим свойствам – может использоваться при лечении многих инфекций краткими и сверхкраткими курсами.

Появление на рынке Украины отечественного азитромицина, который изготавливается из оригинальной субстанции, – Ормакса – достойный повод, чтобы обсудить перспективы его клинического использования. В литературе уже опубликованы работы об опыте применения Ормакса при инфекциях верхних дыхательных путей у взрослых и детей [1, 2]. Поэтому имеет смысл сосредоточиться на инфекциях нижних дыхательных путей.

Антибактериальная терапия в подавляющем большинстве случаев назначается эмпирически. При прочих равных условиях препаратами выбора при инфекциях дыхательных путей являются β-лактамные антибиотики. Азитромицин и другие макролиды используются в качестве альтернативы в случаях:

- аллергии на β-лактамы;
- недавнего (в пределах 3 мес, предшествующих нынешнему заболеванию) использования β-лактамов по любому поводу;
- в педиатрической практике.

Помимо антибактериальной активности, макролиды обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [3]. Благодаря этим качествам они широко используются вместе с β-лактамами в составе комбинированной антибактериальной терапии и, возможно, найдут свое применение в профилактике инфекционных обострений при хронических воспалительных заболеваниях легких.

Внебольничные пневмонии (ВП) у взрослых

Азитромицин и другие макролиды наряду с амоксициллином являются препаратами выбора для амбулаторного лечения нетяжелых пневмоний без сопутствующих заболеваний и модифицирующих факторов [4]. Близкой точки зрения придерживаются и эксперты Американского общества инфекционистов (IDSA), которые рекомендуют использовать для лечения ВП в амбулаторных условиях макролиды или доксициклин [5]. Кроме того, макролиды применяют в комбинации с β-лактамами у госпитализированных больных со среднетяжелыми и тяжелыми ВП. При этом стартовая терапия β-лактамами назначается парентерально, в то время как макролиды, по крайней мере у нетяжелых больных, сразу могут применяться внутрь [4].

Внебольничные пневмонии у детей

Эффективность и безопасность азитромицина для амбулаторного лечения ВП у детей подтверждена в Кокрейновском обзоре, авторы которого установили сопоставимую эффективность этого антибиотика с эритромицином (метаанализ 4 исследований) и амоксициллином/клавуланатом (метаанализ 2 исследований). При этом переносимость азитромицина не отличалась от таковой эритромицина и примерно в 7 раз превосходила переносимость амоксициллина/клавуланата [6].

Согласно мнению экспертов IDSA, у детей старше 3 мес азитромицин в дозе 10 мг/кг/сут в 1-й день, затем по 5 мг/кг/сут со 2-го по 5-й день лечения является препаратом выбора при ВП, предположительно вызванной атипичными микроорганизмами. Эта рекомендация распространяется на пациентов, которые лечатся как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. В последнем случае приводится уточнение: в добавление к β-лактаму, если диагноз атипичной пневмонии вызывает сомнения [7]. Сходная рекомендация содержится и в отечественном протоколе лечения детей с пневмонией: для стартовой эмпирической терапии среднетяжелого заболевания можно использовать комбинацию β-лактамного антибиотика с макролидом [8].

Из атипичных микроорганизмов в этиологии ВП у детей наибольшее значение придается *Mycoplasma pneumoniae*. Самая высокая заболеваемость микоплазменными ВП отмечается в возрасте 5-9 лет (4 на 1000 детей в год). Эпидемии инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, возникают примерно каждые 4 года и длятся 12-15 мес [9, 10]. Согласно данным Кокрейновского обзора, достоверная диагностика микоплазменных ВП у детей и подростков на основании клинических признаков невозможна. Тем не менее в симптоматике пневмоний, вызванных типичными бактериями или микоплазмами, имеются некоторые отличия. Например, свистящее дыхание у детей с микоплазменными ВП отсутствует чаще, чем при другой этиологии заболевания, а боли в грудной клетке более чем в 2 раза повышают вероятность микоплазменной этиологии ВП (правда, эти данные нуждаются в уточнении) [11].

Обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ)

Согласно рекомендациям GOLD (Всемирной инициативы по ХОЗЛ), показаниями к назначению антибиотиков у больных с обострениями этого заболевания являются потребность в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких либо одновременное наличие трех ключевых симптомов: усиление одышки, увеличение количества мокроты и усиление ее гнойности.

Антибиотики снижают риск клинических неудач (под которыми понимают сохранение или ухудшение симптомов после лечения в сроки до 1 мес либо смерть вследствие основного заболевания или терапии) у больных с обострениями ХОЗЛ, которые лечатся как в амбулаторных условиях, так и в госпиталях [12].

Для начальной эмпирической терапии используют аминопенициллины, в том числе защищенные, макролиды (азитромицин или кларитромицин), фторхинолоны или цефалоспорины II поколения [13].

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП)

В Кокрейновском обзоре 15 рандомизированных клинических исследований (в том числе 3 – у детей с ВП) документированы сопоставимая клиническая эффективность и лучшая переносимость азитромицина по сравнению с амоксициллином/клавуланатом при ИНДП [14]. При раздельной оценке по нозологическим формам риск клинических неудач в случае использования азитромицина не отличался от такового при лечении амоксициллином/клавуланатом у больных с пневмониями и обострениями хронического бронхита, но был статистически значимо меньшим у пациентов с острым бронхитом.

Применение антибиотиков при остром бронхите обычно не рекомендуется, однако отсутствие клинического улучшения в течение недели у детей дошкольного возраста либо тяжелое общее состояние, частый продуктивный кашель в дневное время у взрослых пациентов, а также пожилой и старческий возраст могут оправдывать их использование. Довольно скромное, но статистически значимое позитивное действие антибиотиков у больных с острым бронхитом (уменьшение отклонений при исследовании легких и кашля во время контрольного визита, кашля по ночам и т. д.) документировано в Кокрейновском обзорые [15].

Профилактика обострений при хронических воспалительных заболеваниях легких

Макролидные антибиотики, прежде всего азитромицин, благодаря своим антибактериальным и иммуномодулирующим свойствам могут со временем найти свое место в профилактике обострений ХОЗЛ, бронхоэктатической болезни и других хронических воспалительных заболеваний легких. Согласно данным Кокрейновского обзора, постоянная антибиотикопрофилактика (длительностью от 6 до 18 мес) приводит к почти двукратному уменьшению числа пациентов с ≥1 обострениями ХОЗЛ, а количество обострений у одного пациента снижается более чем на четверть [16]. В частности, профилактический прием азитромицина больными с ХОЗЛ (от среднетяжелого до очень тяжелого) на протяжении 1 г. по сравнению с плацебо сопровождался полуторократным увеличением времени до наступления первого обострения [17].

У больных с немуковисцидозными бронхоэктазами прием 0,5 г азитромицина три раза в неделю на протяжении 6 мес по сравнению с плацебо приводил к почти трехкратному уменьшению числа обострений [18].

Проблемы резистентности к макролидам

В последние годы появляются сообщения о появлении резистентности к макролидам среди микоплазм. Тем не менее эффективность лечения макролидами нетяжелых микоплазменных ИНДП, вызванных чувствительными и резистентными штаммами, сопоставима. В настоящее время нет необходимости отказываться от системного применения макролидов при нетяжелых микоплазменных инфекциях, за исключением случаев персистирования симптомов или признаков клинического ухудшения. В таких ситуациях следует использовать альтернативы: доксициклин (в возрасте ≥8 лет) или левофлоксацин (у взрослых) [19].

Безопасность азитромицина

Недавняя публикация о повышенном риске смерти в случае приема азитромицина [20] вызвала соответствующий комментарий FDA (Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США). В нем указывается, что абсолютный риск смерти у больных в упомянутом исследовании, которые не получали азитромицин, составляет 0,006%, а добавочный абсолютный риск смерти при лечении этим антибиотиком равен 0,01%. То есть 1 негативный исход возможен при приеме азитромицина 24 тыс. человек. Более того результаты упомянутого исследования не были подтверждены в другой масштабной работе, опубликованной год спустя в том же журнале.

Заключение

Азитромицин (Ормакс) при использовании по показаниям остается приоритетным антибиотиком для лечения больных с инфекциями нижних дыхательных путей благодаря возможности кратких курсов антибактериальной терапии (3-5 дней) при однократном приеме в сутки, доказанной эффективности, низкому потенциалу межлекарственных взаимодействий, хорошей переносимости и многим другим позитивным свойствам. Дополнительными аргументами в пользу применения Ормакса у детей могут служить его приятные органолептические свойства (отсутствие красителей и кисло-сладкий вкус суспензии).

Список литературы находится в редакции.