

Роль современных макролидов в лечении больных с обострением ХОЗЛ



17 апреля в ГУ «Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев) состоялась конференция, посвященная проблеме хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович Дзюблик выступил с докладом, в котором освещался вопрос лечения больных с обострением ХОЗЛ.

Особое внимание докладчика было обращено на роль бактериальной инфекции в патофизиологии ХОЗЛ, значение антибактериальной терапии при обострении данного заболевания, а также на проблему выбора антибактериального препарата.

Длительное воздействие табачного дыма и других аэрополлютантов у предрасположенных лиц приводит к повреждению эпителия дыхательных путей, гиперпродукции секрета бронхов и нарушению реологических свойств мокроты. Все это способствует нарушению местного иммунитета и бактериальной колонизации. В дальнейшем под воздействием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов происходит повреждение эпителия бронхов и в результате усугубление мукоцилиарной недостаточности. Все эти звенья тесно связаны между собой и образуют почерный круг в патогенезе ХОЗЛ.

Согласно данным S. Sethi и соавт. (2004), у пациентов с обострением количество бактерий в бронхальном секрете значительно увеличивается в сравнении с таковым у больных со стабильным ХОЗЛ. Установлено, что в 80% случаев обострение ХОЗЛ обусловлено инфекцией дыхательных путей: 50% – бактериальной и 30% – вирусной природы. Приблизительно в половине случаев бактериального обострения ХОЗЛ этиологическим фактором является *H. influenzae*, еще в 15-25% – *S. pneumoniae*. Следует отметить, что атипичная флора является причиной обострения у 5-10% больных. У 1 из 5 пациентов обострение обусловлено факторами внешней среды, а также низкой приверженностью к лечению.

Несмотря на то что исследователями доказана роль бактериальных возбудителей в развитии обострения ХОЗЛ, назначение антибактериальных препаратов этой группе пациентов остается все еще наиболее обсуждаемым. За последние 50 лет было проведено большое количество исследований, в которых сравнивали антибиотики и плацебо при лечении больных с обострением ХОЗЛ, и были получены противоречивые результаты. М.А. Puhon и соавт. (2008) выполнили систематический обзор рандомизированных плацебо контролируемых исследований, в которых оценивали влияние антибиотикотерапии на клинический исход пациентов с обострением. Первичной конечной точкой служила терапевтическая неудача при лечении таких больных. В обзор было включено 13 исследований с участием 1557 пациентов. Следует отметить высокий уровень гетерогенности этих исследований, который связан с различной тяжестью обострения. Было установлено, что назначение антибиотиков не влияет на количество терапевтических неудач у пациентов с легким и средней тяжести обострением ХОЗЛ (отношение рисков (ОР) 1,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,55-1,18). Вместе с тем у пациентов с тяжелой обострением применение антибиотиков имеет значительное преимущество перед плацебо. Назначение антибиотика данной группе пациентов ассоциировалось с уменьшением количества терапевтических неудач (ОР 0,25; 95% ДИ 0,16-0,39) и снижением смертности (ОР 0,20; 95% ДИ 0,06-0,62).

Одно из наиболее значимых исследований по этой проблеме было выполнено еще в 1987 г. L. Anthonizzen и соавт. Было выделено три типа обострений ХОЗЛ на основании наличия или отсутствия таких симптомов, как усиление одышки, увеличение объема мокроты и появление мокроты гнойного характера. Если у пациента имеются все три вышеперечисленные симптомы, то обострение следует отнести к I типу, и назначение антибиотика будет наиболее эффективным. Если у больного только один признак из трех – это обострение III типа, и антибактериальная терапия в этом случае не показана. Следует отметить, что увеличение гнойности мокроты является наиболее весомым предиктором эффективности антибактериальной терапии при обострении ХОЗЛ.

Также актуальным вопросом является и то, какому антибактериальному препарату следует отдать предпочтение при лечении обострения ХОЗЛ. В первую очередь

антибиотик должен быть активен в отношении наиболее вероятного возбудителя заболевания, а микроорганизмы – иметь к нему невысокий уровень приобретенной резистентности. Также для достижения терапевтического эффекта необходимо создание оптимальной концентрации препарата в мокроте, слизистой оболочке бронхов, паренхиме легких. Значительно повышают приверженность больного к лечению удобство применения препарата и его хорошая переносимость. Также докладчик обратил внимание слушателей на снижение эффективности лечения при постоянном использовании антибактериального препарата одной и той же фармакологической группы. При каждом последующем обострении ХОЗЛ необходимо сменить антибиотик на препарат другой группы.

Согласно приказу МЗ Украины от 27.06.2013 г. № 555, препаратами выбора при бактериальном обострении ХОЗЛ являются аминопенициллины, в т. ч. защищенные, цефалоспорины II поколения (цефуроксима аксетил), макролиды (азитромицин, кларитромицин), а также респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин).

Отметим, что антибиотики группы макролидов имеют хороший профиль безопасности и обладают высокой активностью против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* – наиболее частых возбудителей, которые определяются у больных с обострением ХОЗЛ. Антимикробный эффект макролидов обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях проявляется их бактерицидный эффект в отношении β-гемолитического стрептококка группы А, пневмококка, возбудителей коклюша и дифтерии. Кроме антибактериального действия, макролиды обладают иммуномодулирующими и умеренными противовоспалительными свойствами.

В зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце макролиды делятся на 14, 15 (азалиды) и 16-членные. Также препараты этой группы делятся на ранние и новые в зависимости от времени изобретения и внедрения в клиническую практику. Итак, к ранним относятся препараты, которые были получены в 50-70-х гг. XX в. (эритромицин, олеандомицин, спирамицин и джозамицин), а к новым – полученные в 80-90-х гг. (азитромицин, рокситромицин, кларитромицин и др.). В 1980 г. группа хорватских исследователей под руководством Слободана Докича открыла новое антибактериальное вещество – азитромицин, а в 1981 г. эта молекула была запатентована. Позже при изучении патентной документации новым антибиотиком заинтересовались специалисты фармацевтической компании Pfizer. После заключения соглашения в 1986 г. между компаниями Pfizer и Pliva в 1998 г. азитромицин под торговым названием Сумамед появился на фармацевтическом рынке.

Азитромицин (Сумамед) – полусинтетический 15-членный макролид, который относится к подклассу азалидов. Азитромицин был получен вследствие модификации 14-членных макролидов путем включения атома азота в лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода. Кольцо при этом превращается в 15-членное, хотя и перестает быть лактонным. Такая модификация обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата – в 300 раз в сравнении с эритромицином. В отличие от эритромицина азитромицин более активен в отношении *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* и *H. pylori*, а также он имеет повышенную биодоступность, которая меньше зависит от приема пищи. Применение азитромицина в сравнении с другими макролидами позволяет достичь более высокой концентрации антибактериального препарата в тканях. Это обусловлено тем, что он накапливается преимущественно в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. Фагоциты являются транспортерами азитромицина в очаг инфекции. Показано, что концентрация этого антибактериального препарата в очаге инфекции на 24-36% выше, чем в здоровых тканях.

Кроме того, азитромицин имеет длительный период полувыведения (63 ч), что позволяет применять его 1 р/сут, а также использовать короткие курсы лечения – от 1 до 5 дней. Также следует отметить, что терапевтический эффект сохраняется еще в течение 5-7 дней после прекращения приема препарата.

Также отмечены лучшая переносимость азитромицина и низкая вероятность лекарственного взаимодействия. Эффективность препарата доказана результатами множества клинических исследований. Согласно данным

метаанализа, выполненного I. Siempos и соавт. (2007), азитромицин не уступает по эффективности как фторхинолонам, так и защищенным β-лактамам при лечении больных с обострением ХОЗЛ.

R. El Moussaoui и соавт. (2008) провели метаанализ двойных слепых исследований с целью установить, что более эффективно у больных с обострением ХОЗЛ: кратковременная (≤5 дней) или длительная (>5 дней) антибиотикотерапия. Первичной конечной точкой было клиническое выздоровление в раннем периоде наблюдения, которое определяли у пациентов, получивших исследуемый препарат хотя бы 1 раз. Критериям включения соответствовало 21 исследование с участием 10 698 пациентов. В раннем периоде наблюдения (<25 дней) шансы клинического выздоровления при коротком курсе антибиотикотерапии практически не отличались от таковых при длительном курсе (ОР 0,99; 95% ДИ 0,90-1,08). В позднем периоде наблюдения ОР составил 1,0 (95% ДИ 0,91-1,10); ОР бактериологического выздоровления – 1,05 (95% ДИ 0,87-1,26). Авторы исследования сделали заключение, что у пациентов с легким и средней тяжести обострением ХОЗЛ эффективность антибиотикотерапии при применении короткого курса сопоставима с таковой при традиционном длительном курсе лечения.

Также длительная терапия азитромицином у больных с тяжелой формой ХОЗЛ ассоциируется со снижением частоты обострений и госпитализаций. X. Romares и соавт. (2011) провели ретроспективное исследование, в котором оценивали преимущества перорального приема препарата по 500 мг 3 раза в неделю в течение 12 мес у пациентов с тяжелой формой ХОЗЛ и как минимум 4 обострениями в год в анамнезе или хронической колонизацией *Pseudomonas aeruginosa*. Согласно результатам этого исследования, при длительном применении азитромицина значительно снизилась частота обострений (2,8±2,5 против 6,8±2,8; p<0,001), госпитализаций (1,4±1,5 против 3,6±1,4; p<0,001) и количество дней пребывания в стационаре (25±32,2 против 43,7±21,4; p=0,01) (рис.). Также при лечении данным препаратом не было отмечено серьезных побочных эффектов, которые бы требовали отмены препарата.

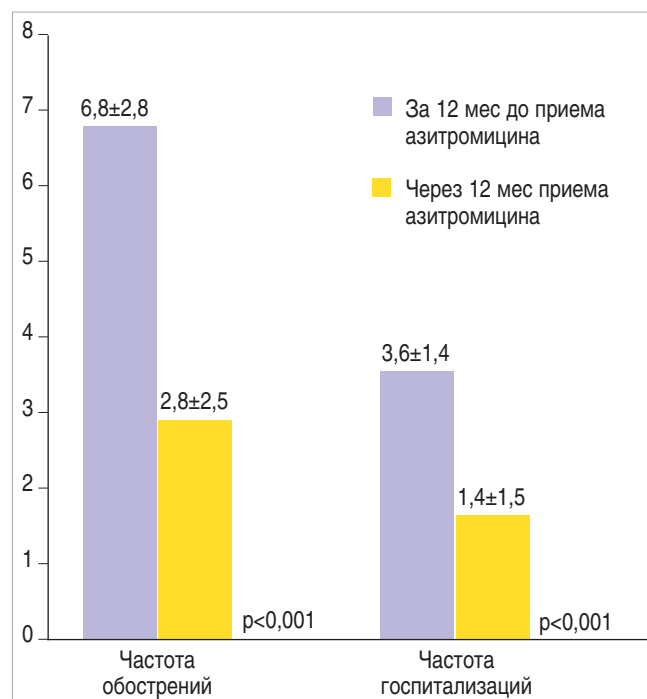


Рис. Влияние длительной терапии азитромицином на частоту обострений и госпитализаций у больных с тяжелой формой ХОЗЛ

Таким образом, азитромицин (препарат Сумамед производства компании «Тева») – один из наиболее эффективных антибактериальных препаратов группы макролидов, поскольку обладает высокой активностью в отношении *H. influenzae*, обеспечивает высокое содержание антибактериального вещества в тканях и имеет хороший профиль безопасности. Фармакокинетические параметры азитромицина позволяют принимать его 1 р/сут и значительно сократить длительность терапии. Наличие на фармацевтическом рынке как пероральной, так и парентеральной формы данного препарата дает возможность следовать принципам ступенчатой терапии.

Подготовила Елена Молчанова