

Зитрокс

азитромицин, таб. 250 мг №6, таб. 500 мг №3



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЗИТРОКС (ZITHROX)

Склад: діюча речовина: azithromycin; 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату еквівалентно 250 мг або 500 мг азитроміцину; **допоміжні речовини:** кальцій гідрофосфат, крохмаль прежелатинізований, кросповідон, полісорбат 80, кремній діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. *Таблетки по 250 мг:* білі, двоопуклі таблетки, капсулоподібної форми, вкриті оболонкою, гладенькі з обох боків; *таблетки по 500 мг:* білі, двоопуклі таблетки, капсулоподібної форми, вкриті оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку та гладенькі – з іншого. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Азитроміцин є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів. **Спектр антимікробної дії азитроміцину.** Зазвичай чутливі види. Аеробні грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus* метицилін-чутливий, *Streptococcus pneumoniae* пеніцилін-чутливий, *Streptococcus pyogenes*. Аеробні грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*. Анаеробні бактерії: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.* Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Види, для яких набута резистентність може бути проблемою. Аеробні грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae* з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний. Вродженорезистентні організми. Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*. Стафілококи MRSA, MRSE (Метицилін-резистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набуті стійкості до макролідів і був зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину). Анаеробні бактерії. Група бактероїдів *Bacteroides fragilis*. **Фармакокінетика.** Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами. Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уважний об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) становить 31,1 л/кг. Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів. Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незмінними з сечую упродовж наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені в жовчій людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилування кільця дезозаміну та алілому і розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними. **Клінічні характеристики.** **Показання.** *Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:* інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешика, імпетиго, вторинні піодерматози; акне вульгаріс (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Спосіб застосування та дози.** Препарат обов'язково належить приймати за 1 годину до або 2 години після їди, тому що одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину. Таблетки ковтати, не розжовуючи. Препарат приймають 1 раз на добу. **Дорослі та діти з масою тіла ≥ 45 кг.** При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування становить 3 дні. При *акне вульгаріс* рекомендована загальна доза азитроміцину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого — 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тижнів. Дозу другого тижня слід приймати через 7 днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів. При *мігруючій еритемі* загальна доза азитроміцину становить 3 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 г у перший день, після чого — по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. При *інфекціях, що передаються статевим шляхом*, рекомендована доза азитроміцину становить 1000 мг (2 таблетки по 500 мг або 4 таблетки по 250 мг) одноразово. **Побічні реакції.** *Інфекції та інвазії:* кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, псевдомембранозний коліт. *З боку системи крові:* лейкопенія, нейтропенія, еозінофілія, лейкопенія, нейтропенія, еозінофілія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія. *З боку імунної системи:* ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція. *З боку обмінних речовин:* анорексія. *З боку психіки:* нервозність, безсоння, ажитація, агресивність, неспокій, делірій, галюцинації. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія, неприємний смак, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія. *З боку органів зору:* зорові розлади. *З боку органів слуху:* порушення слуху; вертиго; погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах. *З боку серцево-судинної системи:* пальпітація, тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, припливи, артеріальна гіпотензія. *З боку дихальної системи:* диспное, носова кровотеча. *З боку травного тракту:* діарея, блювання, біль у животі, нудота, гастрит, запор, метеоризм, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини, панкреатит, зміна кольору язика. *З боку гепатобілярної системи:* порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність, (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит. *З боку шкіри:* висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, фоточутливість, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема. *З боку кістково-м'язової системи:* остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї, артралгія. *З боку сечовидільної системи:* дисурія, біль у нирках, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит. *З боку репродуктивної системи:* маткова кровотеча, тестикулярні порушення. **Загальні порушення:** біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, підвищена втомлюваність, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк. **Лабораторні показники:** зниження кількості лейкоцитів, підвищена кількість еозінофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів, підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубіну в крові, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гемокрититу, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію. **Ураження та отруєння:** ускладнення після процедури. **Інформація про небажані реакції, які, можливо, пов'язані з профілактикою та лікуванням Mycobacterium Avium Complex,** базуються на даних клінічних досліджень та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відрізняються за типом від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодійних лікарських форм та лікарських форм тривалої дії. *З боку обмінних речовин:* анорексія. *З боку психіки:* запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, гіпестезія. *З боку органів зору:* погіршення зору. *З боку органів слуху:* пухота, погіршення слуху, дзвін у вухах. *З боку серцево-судинної системи:* пальпітація. *З боку травного тракту:* діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення. *З боку гепатобілярної системи:* гепатит. *З боку шкіри:* висипання, свербіж, синдром Стивенса-Джонсона, фоточутливість. *З боку кістково-м'язової системи:* артралгія. **Загальні порушення:** підвищена втомлюваність, астенія, нездужання. **Упаковка.** Таблетки по 250 мг: по 6 таблеток у стрипі; кожен стрип у картонній упаковці; Таблетки по 500 мг: по 3 таблетки у стрипі; кожен стрип у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Віледж Тхеда, РО Лодхі Майра, Тексіль Налагарх, Діст. Солан Хімачал Прадеш, 174 101 (Блок №1), Індія.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження серед лікарів на семінарах, симпозиумах та конференціях, присвячених медичній тематичі. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво компанії.



Представництво в Україні: ТОВ “Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед”
Україна, Київ, вул. Здолбунівська, 7д, тел./факс: (044) 574-42-94, e-mail: macleods@nbi.com.ua

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Применение макролидов для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких

Антибиотики класса макролидов широко применяются для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей (стрептококковый тонзиллофарингит, острый средний отит, острый бактериальный риносинусит, обострения хронического обструктивного заболевания легких, внебольничная пневмония), инфекций кожи и мягких тканей (импетиго, фурункулёз, фолликулит, эритезма и др.), инфекций, передающихся половым путем (прежде всего негонококковых уретритов) и по многим другим показаниям. Наряду с антибактериальным эффектом макролиды обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, причем последние присущи 14- и 15-членным макролидам, но не 16-членным [1]. Эти свойства заключаются в уменьшении секреции мокроты [2], снижении накопления нейтрофилов в дыхательных путях вследствие уменьшения экспрессии провоспалительных цитокинов, например интерлейкина-8 (ИЛ-8), и продукции молекул адгезии, таких как макрофагальная молекула адгезии-1 [3-5].



И.Г. Березняков

В последние десятилетия немало внимания уделяют обсуждению перспектив использования макролидов для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких. Толчком послужило случайное обнаружение позитивных эффектов длительного применения низких доз эритромицина у больных диффузным панбронхиолитом [6]. Это прогрессирующее воспалительное заболевание дыхательных путей встречается почти исключительно в Японии. Клинически оно характеризуется хроническим кашлем, избыточной продукцией мокроты, одышкой при физической нагрузке, хроническим синуситом и колонизацией *Pseudomonas spp.* Со временем развиваются диффузные бронхоэктазы и дыхательная недостаточность [7]. Длительное применение макролидов позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с 63 до 92% [7, 8], причем клиническая эффективность этого класса антибиотиков установлена как при наличии хронической инфекции в дыхательных путях, так и в ее отсутствие [9].

Позитивные эффекты 14- и 15-членных макролидов при диффузном панбронхиолите имеют несколько объяснений. Во-первых, макролиды связываются с каналами, по которым в эпителиальных клетках транспортируются ионы хлора. Блокада каналов дополняется угнетением секреции воды, которая вместе с ионами хлора перемещается через клеточную мембрану [10, 11]. В результате снижается гиперсекреция мокроты. Во-вторых, при длительном использовании в низких дозах макролиды уменьшают переизбыток полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) в легких. Указанный эффект достигается посредством угнетения экспрессии цитокинов (ИЛ-8), в результате чего уменьшается хемотаксис ПМН в легкие.

Спустя месяцы после начала лечения макролидами изменяется качественный состав мокроты, которая становится похожей на таковую у здоровых людей, то есть в ней доля альвеолярных макрофагов превышает долю ПМН. Вследствие уменьшения воспаления у больных диффузным панбронхиолитом улучшается функция легких и снижается частота обострений заболевания. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность не только эритромицина, но также кларитромицина, рокситромицина и азитромицина. Хотя позитивные эффекты макролидов закономерно выявляются во многих исследованиях, точное время наступления эффекта от начала терапии остается не установленным и колеблется, по разным данным, от 5 до 16 мес [12].

Доказанная польза от применения макролидов при диффузном панбронхиолите побудила к оценке перспектив использования этого класса антибиотиков при других хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей: муковисцидозе, бронхоэктатической болезни, хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астме.

Муковисцидоз

Муковисцидоз возникает в результате мутации гена-регулятора трансмембранной проводимости, который играет важную роль в перемещении хлорида натрия и воды через поверхность эпителия. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и характеризуется полиорганной дисфункцией, в особенности прогрессирующим поражением легких, панкреатической недостаточностью и повышенными концентрациями электролитов при выделении пота. Нарушение транспорта поваренной соли в дыхательных путях в конечном итоге приводит к воспалению и возникновению хронической инфекции. Именно поражение дыхательных путей оказывает самое значительное влияние на качество жизни и выживание больных.

В начальных стадиях заболевания инфекционные обострения чаще всего вызываются *Staphylococcus aureus*, с течением времени начинают преобладать *Pseudomonas aeruginosa*.

Последние вырабатывают алгинат, который защищает микроорганизмы от воздействия компонентов иммунной системы больного и антибиотиков.

Макролиды проявляют активность в отношении стафилококков и гемофильных палочек, но не действуют на *P. aeruginosa*. При хронических воспалительных заболеваниях дыхательные пути с течением времени колонизируются мукоидными штаммами *P. aeruginosa*, вырабатывающими большое количество алгината и существующими внутри биопленок, где они становятся неуязвимыми для иммунной системы пациента и антибиотиков. Клиническая эволюция этих изолятов протекает в двух направлениях. Во-первых, при благоприятных условиях бактерии высвобождаются из биопленок и вызывают острую инвазивную инфекцию дыхательных путей. В подобных случаях применение системных антибиотиков может привести к временному улучшению клинической симптоматики вследствие уничтожения этих «свободноживущих» бактерий. Однако полная эрадикация (истребление) возбудителей невозможна, поскольку некоторая часть живых бактерий остается внутри биопленок [13]. Во-вторых, алгинат, входящий в состав биопленок, в качестве антигена вступает в реакции с антителами, что сопровождается массивной лимфоцитарной инфильтрацией и формированием гранулем в окрестностях мелких дыхательных путей. Накопление иммунных комплексов в ткани легких стимулирует хемотаксис ПМН, что в свою очередь приводит к усугублению местного повреждения.

Механизмы позитивных эффектов макролидов у больных муковисцидозом могут быть разными. Как полагают, 14- и 15-членные макролиды способствуют разрушению и тормозят дальнейшее образование биопленок, а при длительном использовании накапливаются внутри *P. aeruginosa* и нарушают в них синтез белка, что, по некоторым данным, может приводить к бактерицидным эффектам [14]. Кроме того, макролиды ослабляют факторы вирулентности у *P. aeruginosa*. При этом азитромицин ингибирует феномен «кооперативной чувствительности» (quorum-sensing) путем снижения продукции аутоиндукторов с последующим уменьшением образования ИЛ-8 [15-17], а по способности ослаблять факторы вирулентности у *P. aeruginosa* превосходит 14-членные макролиды [15].

Макролиды с успехом используются для профилактики инфекционных обострений у больных муковисцидозом. Так, в плацебо-контролируемом исследовании у 185 больных муковисцидозом в возрасте старше 6 лет (главным образом взрослых людей) азитромицин назначали по 250 или 500 мг (в зависимости от массы тела) 3 р/нед в течение 24 нед. У всех пациентов была документирована хроническая (длительностью ≥ 1 года) инфекция, вызванная *P. aeruginosa*, а объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) превышал 30% от должного. Частота обострений в группе вмешательства снизилась более чем в полтора раза (относительный риск (ОР) 0,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44-0,95). Разница в позитивной динамике ОФВ₁ в группе приема азитромицина по сравнению с плацебо также достигла статистической значимости ($p < 0,001$) [18].

В другое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) были включены 82 человека с ранними стадиями муковисцидоза в возрасте 6-21 года (средний возраст 11,0 $\pm$ 3,3 года) с ОФВ₁ $> 40\%$. Чаще всего при микробиологическом исследовании материала из дыхательных путей пациентов выделяли *Staphylococcus aureus*, значительно реже — *Haemophilus influenzae*, еще реже — *P. aeruginosa* (у 23% больных). Азитромицин назначали внутрь по 250 мг (при массе тела < 40 кг) или 500 мг (масса тела ≥ 40 кг) 3 р/нед на протяжении 12 мес.

Хотя через 12 мес величины ОФВ₁ в контрольной группе не отличались от таковых в группе вмешательства, прием азитромицина ассоциировался с двукратным снижением

числа легочных обострений и почти со столь же значительным уменьшением потребности в дополнительных курсах лечения антибиотиками для приема внутрь (рис. 1). Медиана времени до наступления обострения в группе вмешательства (8,7 мес) в три раза превосходила аналогичный показатель в контрольной группе (2,9 мес, $p < 0,0001$) [19].

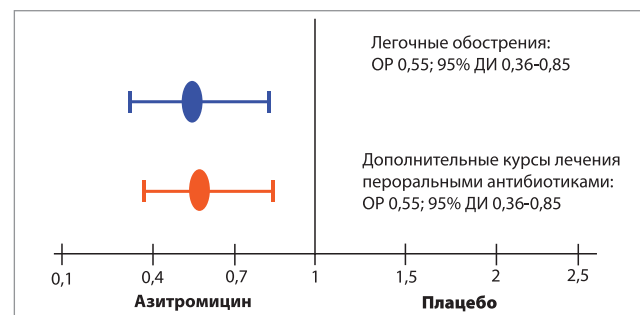


Рис. 1. Эффективность длительного (12 мес) профилактического приема азитромицина у больных с ранними стадиями муковисцидоза

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

В 2012 г. авторы Кокрановского сотрудничества проанализировали результаты 10 исследований макролидов у больных муковисцидозом в возрасте старше 6 лет. Во всех исследованиях тестировался азитромицин. Работы с другими макролидами (к примеру, с кларитромицином) не вошли в окончательный анализ, поскольку были представлены только в виде тезисов или резюме и не публиковались в рецензируемых журналах.

Прием азитромицина, по сравнению с плацебо, ассоциировался с увеличением ОФВ₁ на 3,97% (95% ДИ 1,74-6,19). Вероятность отсутствия обострений за этот период в группе вмешательства почти в 2 раза превышала таковую в группе плацебо: отношение шансов (ОШ) 1,96; 95% ДИ 1,15-3,33. Потребность в дополнительных курсах антибиотиков для приема внутрь снизилась почти в 4 раза: ОШ 0,28; 95% ДИ 0,19-0,42. В группе вмешательства зарегистрированы также лучшая прибавка в весе и меньшая частота выделения стафилококков из респираторных секретов. Побочные эффекты встречались нечасто и были нежелательными; переносимость была лучшей при назначении азитромицина 3 р/нед, нежели при приеме большей дозы 1 р/нед [20].

Таким образом, профилактический прием азитромицина 3 р/нед больными муковисцидозом на протяжении 6 мес ассоциируется со снижением частоты инфекционных обострений, улучшением функции легких и состояния питания. Однако первоначальное улучшение функции легких исчезает при более длительном приеме препарата. Кроме того, возрастает резистентность *S. aureus* к макролидам; клиническое значение этого обстоятельства еще предстоит изучить. Остается неясной и продолжительность снижения частоты инфекционных обострений. Видимо, в настоящее время не следует рекомендовать профилактический прием азитромицина всем больным муковисцидозом. Наиболее подходящими кандидатами для такого вмешательства могут быть пациенты со значительным снижением функции легких, несмотря на адекватное лечение основного заболевания, либо лица с невысокой приверженностью к лечению. В пользу первой рекомендации свидетельствует стойкое улучшение функции легких на протяжении полугода приема азитромицина, в пользу второй – удобство дозирования препарата (3 р/нед). Однако формальная оценка эффективности вмешательства при перечисленных условиях до настоящего времени не производилась.

Продолжение на стр. 52.

Применение макролидов для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких

Продолжение. Начало на стр. 51.

Бронхоэктатическая болезнь

Рекомендации по лечению больных бронхоэктатической болезнью (БЭ) часто основывались на результатах исследований у пациентов с муковисцидозом. К сожалению, подобный подход несостоятелен с научной точки зрения и может привести к нежелательным результатам. Например, такой муколитик, как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза, с успехом используется при муковисцидозе. Однако его применение у взрослых больных БЭ ведет к увеличению обострений, госпитализаций и ускоренному снижению функции легких [21]. Другой пример: маннитол эффективен при муковисцидозе, но не при БЭ [22, 23].

При БЭ антибиотики используются как для лечения обострений, так и для предупреждения повторных обострений [24]. При бронхоэктазии расширение воздухоносных путей и утолщение стенок бронхов сопровождается повреждением эпителия и нарушением мукоцилиарного клиренса. Повышение вязкости мокроты также затрудняет отделение секрета, что способствует персистенции микроорганизмов в дыхательных путях. Больные обычно предъявляют жалобы на хронический продуктивный кашель с периодическим усугублением клинической симптоматики (обострениями). Значимость обострений обусловлена не только их кратковременными эффектами на состояние здоровья (усиление одышки, кашля, потребность в госпитализации), но и долговременным негативным влиянием на функцию легких [25].

Воздухоносные пути больных с БЭ часто колонизированы различными микроорганизмами (табл.), что ведет к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-8, лейкотриен В₄ (LTB₄) и фактор некроза опухоли (ФНО), привлечению нейтрофилов в очаг воспаления [26] и повышению гнойности мокроты. Нейтрофилы высвобождают нейтрофильную эластазу, протеиназы и матриксные металлопротеиназы, разрушающие эластин дыхательных путей, коллаген и протеогликан базальных мембран [27, 28]. В результате поражение дыхательных путей прогрессирует, а функция легких снижается. Таким образом, БЭ можно рассматривать как хроническое инфекционно-воспалительное заболевание.

Возможная польза от профилактики обострений БЭ заключается в снижении частоты госпитализаций, предупреждении ухудшения функции легких и поддержании приемлемого качества жизни. Однако использование антибиотиков с профилактической целью остается предметом дискуссий и четкие рекомендации по этой теме отсутствуют. Кандидатами для проведения антибиотикопрофилактики могут быть пациенты с частыми обострениями (>4-6/год), либо больные с прогрессирующим ухудшением функции легких. Отсутствие консенсуса по этим вопросам оставляет окончательное суждение за лечащим врачом. Поскольку при БЭ имеет место хроническое воспаление дыхательных путей, колонизированных бактериями (видовой состав которых с течением времени остается довольно стабильным), для оптимизации выбора антибиотиков можно рекомендовать периодическое повторение культуральных исследований мокроты с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам [24].

Вариантов использования антибиотиков для профилактики обострений БЭ предлагалось множество. Это и повторные 7-10-дневные курсы каждый месяц (как одним и тем же препаратом, так и с заменой (ротацией) антибиотиков), и длительные (например, 4-недельные) курсы, и альтернирующий прием ингаляционных антибиотиков (1 мес приема антибиотиков — 1 мес перерыва), и периодические курсы внутривенной антибиотикопрофилактики [29]. В последние годы опубликовано несколько успешных исследований длительного применения азитромицина для профилактики обострений у больных с БЭ.

Таблица. Микроорганизмы, колонизирующие дыхательные пути у больных с БЭ	
Бактерии	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i>
Грибы	<i>Aspergillus fumigatus</i>

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EMBRACE включили 141 взрослого пациента в возрасте 18 лет и старше с подтвержденными с помощью компьютерной томографии немукковисцидозными бронхоэктазами и хотя бы одним легочным обострением в предшествующий год. Азитромицин назначали по 0,5 г внутрь 3 р/нед на протяжении 6 мес (71 больной). В группе вмешательства число обострений снизилось более чем в 2,5 раза (рис. 2). В то же время различия в величинах ОФВ₁ до назначения бронходилататора и в показателях респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) в конце исследования не достигли статистической значимости [30].

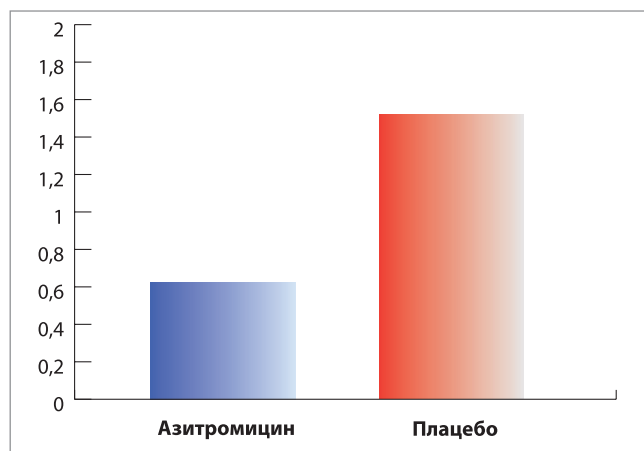


Рис. 2. Число обострений у больных с немукковисцидозными бронхоэктазами у 1 пациента за 6 мес

Опубликованное год спустя исследование BAT также выполнено у взрослых. В него были включены 84 пациента с немукковисцидозными бронхоэктазами с 3 и более обострениями в предшествующие 12 мес. Пациенты рандомизированы в группу приема азитромицина по 250 мг/сут на протяжении 12 мес или плацебо. По завершении исследования в группе приема азитромицина документировано снижение абсолютного риска инфекционных обострений на 33,5% (95% ДИ 14,1-52,9). Кроме того, в группе вмешательства выявлено статистически значимое улучшение показателей респираторного опросника SGRQ ($p=0,046$, рис. 3) и спирометрии (положительная динамика ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких, ФЖЕЛ). Однако позитивные итоги исследования следует рассматривать в неразрывной связи с нежелательными результатами — более чем 8-кратным возрастанием риска диареи и более чем 3-кратным увеличением частоты выделения макролидорезистентных бактерий из мокроты пациентов [31].

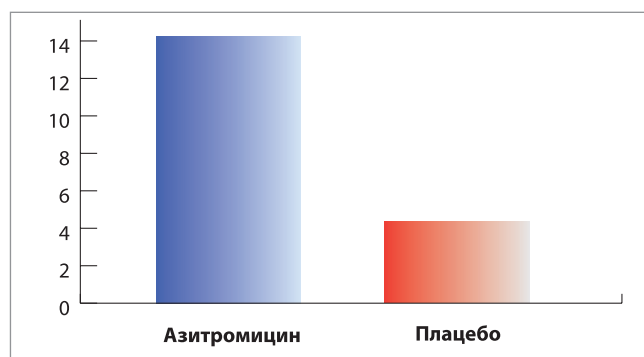


Рис. 3. Изменение показателей респираторного опросника госпиталя Св. Георгия (SGRQ) в исследовании BAT

В первое многоцентровое исследование у детей с немукковисцидозными бронхоэктазами (Bronchiectasis Intervention Study, BIS) были включены 89 человек — аборигенов Австралии и Новой Зеландии, рандомизированных в группы приема азитромицина по 30 мг/кг 1 р/нед или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 20,7 $\pm$ 5,7 мес. Частота обострений в группе вмешательства снизилась в 2 раза. Дети в этой группе лучше набирали вес. С другой стороны, носительство макролидорезистентных бактерий в группе приема азитромицина увеличилось более чем в 4 раза. Несмотря на это, в ходе анализа, проведенного после завершения исследования, выяснилось, что частота острых внелегочных инфекций, нуждающихся в применении антибиотиков, в группе приема азитромицина сократилась в 2 раза ($p=0,005$) [32].

В исследованиях макролидов у больных БЭ, как правило, отмечается снижение частоты инфекционных обострений и уменьшение продукции мокроты. С другой стороны, таких исследований все еще немного, количество включенных в них пациентов невелико, продолжительность наблюдения за больными после завершения исследований также небольшая.

В 2015 г. авторы Кокрановского сотрудничества проанализировали эффективность длительной антибиотикопрофилактики у детей и взрослых с немукковисцидозными бронхоэктазами [33]. Всего было отобрано 18 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (КИ), включавших 1157 пациентов, преимущественно взрослого возраста. Антибиотики применялись внутрь в 12 КИ, ингаляционно — в 6 КИ. Макролиды (азитромицин, эритромицин и кларитромицин) тестировались в 8 КИ (чаще других — азитромицин, 5 КИ). Длительность вмешательства колебалась от 4 до 83 нед.

Количество обострений БЭ в группе антибиотикопрофилактики существенно снизилось (рис. 4), что означает уменьшение на 275 эпизодов обострений в каждой 1000 пациентов, принимающих антибиотики. Документирована тенденция к сокращению числа госпитализаций (на 50 меньше в каждой 1000 больных в группе вмешательства), которая, однако, не достигла статистической значимости ($p=0,08$). Подтверждено возрастание антибиотикорезистентности в группе приема антибиотиков. Клиническое значение этого факта еще предстоит изучить. Качество представленных доказательств авторы оценили как «умеренное».

В целом отмечена хорошая переносимость антибиотикопрофилактики. Частота прекращения приема антибиотиков из-за нежелательных лекарственных явлений оказалась сопоставимой с таковой в группе приема плацебо. Среди побочных эффектов чаще других регистрировалась диарея, особенно в случаях приема антибиотиков внутрь [33].

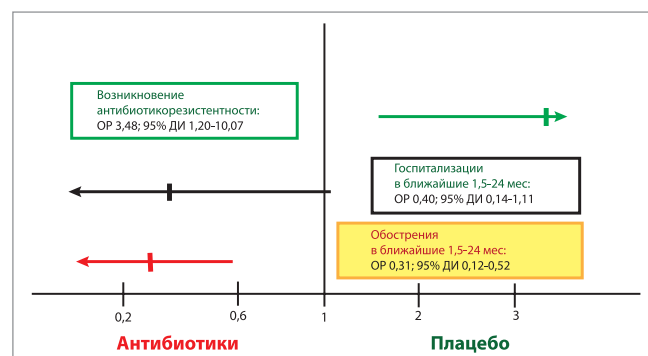


Рис. 4. Эффективность длительной антибиотикопрофилактики при бронхоэктатической болезни

В других Кокрановских обзорах продемонстрированы предварительные данные о снижении частоты обострений БЭ при введении гипертонического раствора поваренной соли через небулайзер и увеличении — при использовании рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы. Положительное влияние на функцию легких оказывают ингаляционные кортикостероиды, хотя этот эффект невелик и клинического значения не имеет. Польза от использования гипертонических средств убедительно не доказана.

В небольших исследованиях ингаляционных кортикостероидов и комбинаций длительно действующих β_2 -адреномиметиков с ингаляционными кортикостероидами сообщалось об уменьшении одышки, удушья и увеличении количества дней, когда больные не кашляют. Длительный прием антибиотиков ассоциируется со снижением продукции мокроты, в то время как эффекты гипертонических средств на выработку мокроты нуждаются в уточнении [34].

Исходя из изложенного, можно заключить, что в настоящее время отсутствуют стратегии предупреждения обострений с БЭ с доказанными эффективностью и безопасностью. У больных БЭ, получающих адекватную терапию и тем не менее страдающих частыми обострениями, можно использовать длительный профилактический прием антибиотиков. В таких случаях предпочтение следует отдавать азитромицину. Аргументами в пользу его использования служат:

- позитивные результаты исследований у больных с БЭ;
- немалый клинический опыт;
- возможность не ежедневного приема (1-3 р/нед);
- хороший профиль безопасности, в том числе при длительном (многочесном) применении.

Решение о длительной профилактике обострений БЭ азитромицином принимается в каждом случае индивидуально. Профилактический прием макролидов разумно ограничивать холодным временем года, когда риск обострений наибольший [35].

Продолжение следует.