

Лечение инфекций дыхательных путей: на чем основывается выбор в пользу азитромицина?

Для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей в настоящее время рекомендуется использовать антибактериальные препараты преимущественно трех классов – макролиды, β-лактамы и респираторные фторхинолоны. При каких заболеваниях и почему целесообразным является выбор в пользу макролидов, и в первую очередь азитромицина, участникам III Национального конгресса «Человек и Лекарство – Украина», состоявшегося в конце марта в Киеве, рассказали авторитетные ученые из России и Украины.

С докладом «Резистентность основных возбудителей инфекций дыхательных путей: уроки прошлого, взгляд в будущее» выступил президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, директор НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск, Россия), доктор медицинских наук, профессор Роман Сергеевич Козлов.



– В последние десятилетия отмечают существенный рост заболеваемости и смертности, обусловленный респираторными инфекциями. При этом этиологическая структура внебольничных инфекций дыхательных путей за это время практически не изменилась. Как и раньше, ведущие позиции занимает пневмококк – на его долю приходится как минимум 50% от общего количества случаев внебольничной пневмонии (ВП), 40% случаев острого риносинусита и острого среднего отита, 15% инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Второй по частоте возбудитель респираторных инфекций – гемофильная палочка – вызывает 32% инфекционных обострений ХОЗЛ, около 30% случаев острого риносинусита и острого среднего отита, 3–10% ВП (преимущественно у детей и пациентов с факторами риска, например у курильщиков). Значительно реже в России при инфекциях дыхательных путей выделяют *M. catarrhalis* (в основном при инфекциях верхних дыхательных путей у часто болеющих детей), хотя, по данным зарубежных авторов, этот микроорганизм является третьим по частоте респираторным возбудителем. Следует помнить, что этот микроорганизм практически никогда не вызывает ВП.

В последние годы активно обсуждается роль атипичных возбудителей (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) как этиологического фактора респираторных заболеваний. По данным ряда авторов, на их долю приходится около 30% от общего числа случаев ВП. Микоплазма является возбудителем ВП преимущественно у молодых пациентов из организованных коллективов и носит, как правило, нетяжелый характер. *S. pneumoniae* вызывает ВП во всех возрастных группах. *L. pneumophila* обнаруживают менее чем у 5% пациентов, госпитализированных с ВП в терапевтические отделения, но в то же время этот микроорганизм является второй по частоте (после пневмококка) причиной госпитализации пациентов с ВП в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Наиболее частым возбудителем тонзиллита и фарингита у детей является β-гемолитический стрептококк группы А, с которым связаны хорошо известные врачам тяжелые иммунологически опосредованные осложнения (острая ревматическая лихорадка, острый гломерулонефрит). В то же время у взрослых тонзиллит и фарингит практически всегда вызываются

вирусами и не требуют назначения антибиотиков.

Таким образом, наиболее распространенные возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей представлены сегодня двумя большими группами – типичные (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*) и атипичные микроорганизмы (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*). Важной с практической точки зрения является информация о чувствительности к антибактериальным препаратам именно этих респираторных патогенов.

Наименьшую проблему в настоящее время составляет чувствительность к антибиотикам атипичных возбудителей. В отношении этих микроорганизмов неизменно высокую активность демонстрируют современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), поэтому в повседневной клинической практике даже нет необходимости определять чувствительность атипичных возбудителей к этим препаратам. Кроме того, внутриклеточные патогены чувствительны к респираторным фторхинолонам и тетрациклинам. Можно смело прогнозировать, что указанные антибиотики сохранят в ближайшем будущем высокую эффективность против атипичных возбудителей.

Совершенно иная ситуация с пневмококком. В ряде европейских стран распространены резистентные к пенициллину штаммы этого микроорганизма превышает 30–50%. В России, по данным исследования ПеГАС III, этот показатель составляет 14,5% (в том числе 6% – высокорезистентные штаммы). В течение нескольких лет в России сохраняется очень высокая устойчивость пневмококка к ко-тримоксазолу (40%) и тетрациклину (28%), несмотря на то что эти препараты уже не применяются для лечения респираторных инфекций. В то же время высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* по-прежнему характеризуются защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат), цефалоспорины III поколения, в том числе защищенные (цефтриаксон/сульбактам), современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), респираторные фторхинолоны.

В Украине, по данным исследования ПАРУС, также отмечается высокая устойчивость пневмококка к ко-тримоксазолу и тетрациклину, однако в целом уровень резистентности этого микроорганизма к антибиотикам ниже, чем в России и тем более чем в странах Западной Европы. Поэтому сегодня первостепенная задача украинских врачей – не допустить ухудшения ситуации, рационально применяя имеющиеся в их арсенале антибиотики.

Что касается гемофильной палочки, то наиболее высокие уровни резистентности отмечаются к незащищенным β-лактамам (за счет выработки β-лактамаз), а также к ко-тримоксазолу и тетрациклину. Среди макролидов клинически значимой активностью в отношении *H. influenzae* обладают только азитромицин и в несколько меньшей степени кларитромицин. Также эффективны при инфекциях, вызванных гемофильной палочкой, защищенные β-лактамы и респираторные фторхинолоны.

Пиогенный стрептококк сохраняет высокую чувствительность ко всем β-лактамам, респираторным фторхинолонам, современным макролидам. В то же время значительный уровень устойчивости *S. pyogenes* отмечен к тетрациклину (47%).

Следует помнить, что около 90% штаммов *M. catarrhalis* вырабатывают β-лактамазы, что делает неэффективным применение незащищенных β-лактамов при инфекционных заболеваниях, вызванных этим микроорганизмом. Высокой активностью в отношении моракселлы обладают макролиды и респираторные фторхинолоны, эффективна также комбинация β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз.

В целом проблема роста устойчивости основных возбудителей респираторных инфекций к антибиотикам тесно связана с недостатком знаний относительно их применения как у пациентов, так и у врачей. Нередки случаи, когда больные прекращают принимать антибиотики сразу после нормализации температуры тела (через один или два дня после начала терапии), что, естественно, приводит к формированию антибиотикорезистентности. А в ряде случаев врачи, наоборот, рекомендуют принимать антибиотики слишком продолжительное время. Широко распространено ошибочное мнение, что длительность антибиотикотерапии не должна быть менее 7 дней. Однако для лечения некоторых инфекций (например, гонореи) достаточно однократного применения азитромицина, а лечение респираторных инфекций современными макролидами проводится в течение 3–5 дней. Серьезной ошибкой со стороны врача является дистанционное консультирование пациентов с назначением антибиотиков.

Немаловажной причиной роста антибиотикорезистентности возбудителей в странах постсоветского пространства является нарушение правил рецептурного отпуска антибиотиков в аптеке. По данным анонимного анкетирования фармацевтов, результаты которого были опубликованы в журнале «Провизор» в 2006 г., 50% из них рекомендуют посетителям аптеки антибиотики. Более того, 46% фармацевтов советуют прием антибактериальных препаратов при остром тонзиллите у взрослых, 41% – при остром рините, трахеите и фарингите, 32% – при остром бронхите. Перечисленные заболевания практически всегда вызываются вирусами и не требуют антибиотикотерапии. Поэтому необходимо постоянно напоминать и пациентам, и коллегам-фармацевтам, что назначение антибиотиков – это прерогатива врача. Только такой подход позволит нам сдерживать рост резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам.

И, наконец, очень серьезной проблемой является качество представленных сегодня на фармацевтическом рынке антибиотиков. Наши исследования показывают, что многие генерические препараты не только не являются био- и терапевтически эквивалентными, но и нередко содержат опасные для здоровья и жизни пациентов примеси. Поэтому быть уверенным в эффективности и безопасности

назначаемого антибиотика врач может быть только в случае выбора оригинального препарата* или же генерика с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью.

О клинической эффективности и неантибактериальных эффектах азитромицина рассказал член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Виталий Григорьевич Майданник.



– Наиболее широко применяемыми антибактериальными препаратами в педиатрической практике являются β-лактамы и макролиды. Макролиды, и прежде всего Сумамед, показаны при ВП нетяжелого течения; при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, вызванных атипичными возбудителями (хламидиями, микоплазмами); в других клинических ситуациях при недостаточной эффективности или переносимости β-лактамов; для лечения и профилактики инфекций дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

Эффективность азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей, в том числе при проведении короткого 3-дневного курса, продемонстрирована в целом ряде исследований и метаанализов. Так, в метаанализе D.G. Contopoulos-Ioannidis et al. (2001) сравнивали эффективность азитромицина и других широко применяемых в повседневной клинической практике противомикробных средств (другие макролидные антибиотики, аминопенициллины, бензилпенициллин, цефалоспорины). Было показано, что азитромицин (курсом 3–5 дней) характеризуется высокой клинической эффективностью при ВП и превосходит препараты сравнения, которые назначают более продолжительным курсом (относительный риск терапевтической неудачи при применении азитромицина по сравнению с другими антибиотиками составил 0,63). А в обзоре Кокрановского сотрудничества, в который было включено 3 исследования с участием почти 6 тыс. детей в возрасте до 5 лет, было показано, что эффективность 3- и 5-дневных курсов азитромицина при лечении нетяжелой ВП практически не отличается (В.А. Haider et al., 2008). При этом следует отметить, что короткий курс антибиотикотерапии, который возможен при применении азитромицина, позволяет значительно сократить риск развития нежелательных реакций, что и было показано в клинических исследованиях и указанном метаанализе D.G. Contopoulos-Ioannidis et al.

Расширить спектр показаний для применения Сумамеда (за счет более тяжелых инфекционных заболеваний) позволило появление парентеральной формы этого антибиотика. Внутривенное введение Сумамеда способствует быстрому созданию высокой концентрации препарата в сыворотке крови и, соответственно,

* Оригинальным препаратом азитромицина в Украине является препарат Сумамед.

Продолжение на стр. 28.

Лечение инфекций дыхательных путей: на чем основывается выбор в пользу азитромицина?

Продолжение. Начало на стр. 26.

в очаге инфекции, где она поддерживается на достаточном для бактерицидного эффекта уровне в течение 6 и более суток.

Не так давно многие страны мира столкнулись с серьезным испытанием — пандемией гриппа А (H1N1). В сезоне 2009–2010 гг. в Украине ОРВИ и гриппом заболело более 5,5 млн человек, 1111 из них умерли (по состоянию на 1 марта 2010 года). Смертность среди детей была высокой — умерли 28 человек, у 15 из которых был лабораторно подтвержден грипп. Однако следует подчеркнуть, что основной причиной смерти детей и взрослых с гриппом была постгриппозная пневмония. Она является очень серьезным осложнением с высоким уровнем летальности. Так, по данным Национального института респираторных заболеваний Мексики, частота развития пневмонии у наблюдавшихся там больных гриппом А (H1N1) составила 18%, а смертность от этого осложнения — почти 40%.

Обязательным компонентом схемы лечения постгриппозной пневмонии являются антибиотики, и азитромицин может быть препаратом выбора, на что указывают результаты опубликованной недавно экспериментальной работы (J. McCullers et al., 2009). В этом исследовании изучали выживаемость мышей, зараженных вирусом гриппа, а затем пневмококком (модель постгриппозной пневмонии); после этого животным вводили антибиотики. Оказалось, что в течение 14 дней после заражения выжили 92% животных из группы азитромицина, 82% — клиндамицина, 56% — ампициллина, 80% — комбинации ампициллина и клиндамицина. Патоморфологическое исследование показало, что у мышей, получавших азитромицин, воспалительный процесс в легочной ткани был значительно менее выраженным по сравнению с другими группами. Авторы исследования делают вывод о необходимости пересмотреть рекомендацию по применению β-лактамов антибиотиков в качестве препаратов первой линии в лечении постгриппозной пневмонии, и отдать предпочтение азитромицину или его комбинации с β-лактамом антибиотиком.

Говоря о макролидах, нельзя не вспомнить об их неантибактериальных эффектах, прежде всего об иммуномодулирующем и противовоспалительном действии. Так, в экспериментальных работах было показано, что азитромицин при наличии инфекции кратковременно усиливает миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, повышает их фагоцитарную активность, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, повышают продукцию супероксида нейтрофилами и способствуют их дегрануляции. Все это усиливает прямое антибактериальное действие препарата и способствует более быстрой эрадикации возбудителя. Однако после ликвидации патогена азитромицин оказывает противовоспалительное действие, ускоряя апоптоз нейтрофилов, повышая продукцию противовоспалительных цитокинов и подавляя провоспалительных, снижая образование высокоактивных соединений кислорода и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов). Все это способствует быстрому купированию воспалительного процесса после санации очага инфекции. Важным свойством азитромицина является также его способность уменьшать гиперреактивность бронхов и, следовательно, выраженность бронхообструкции, а также путем угнетения секреции фактора

некроза опухоли α подавлять продукцию гликопротеинов (муцинов) бронхиальной слизи, способствуя уменьшению ее вязкости. Указанные неантибактериальные эффекты азитромицина делают его препаратом первого выбора для лечения инфекций дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

Таким образом, в настоящее время Сумамед является препаратом первой линии в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей у детей и взрослых. Выбор в пользу этого антибиотика обоснован его высокой клинической и микробиологической эффективностью, показанной в многочисленных клинических исследованиях, хорошим профилем безопасности, наличием парентеральной формы и, соответственно, возможностью проведения ступенчатой терапии, удобной схемой применения (1 раз в сутки в течение 3 дней), что обеспечивает высокий комплаенс, а также неантибактериальными эффектами этого препарата.

О перспективах применения макролидов для лечения и профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей рассказал **заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков.**



— Благодаря наличию у макролидов иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств (таковыми обладают только 14- и 15-членные представители класса) спектр показаний к их применению постепенно расширяется. Около 20 лет назад японские исследователи впервые начали применять макролиды в схеме лечения такого хронического воспалительного интерстициального заболевания легких, как диффузный панбронхиолит. Это тяжелая патология, которая ассоциируется со значительной частотой колонизации нижних дыхательных путей синегнойной палочкой, частыми инфекционными обострениями, развитием тяжелой дыхательной недостаточности и высокой смертностью. Назначение макролидов этой категории больных с целью профилактики инфекционных обострений привело к существенному (в 1,5 раза) увеличению 5-летней выживаемости.

Полученные японскими учеными результаты позволили более серьезно относиться к неантибактериальным эффектам макролидов и рассмотреть возможность их применения при других заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалительным процессом в легких, в частности при муковисцидозе. Для этого врожденного заболевания характерно наличие персистирующего хронического воспаления в нижних дыхательных путях и их колонизация *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cerasia* и некоторыми другими родственными микроорганизмами, что приводит к рецидивирующим бронхо-легочным инфекциям, а в последующем — к развитию тяжелой дыхательной недостаточности и летальному исходу.

Эффективность азитромицина при муковисцидозе была изучена в нескольких исследованиях. В одном из них приняли участие 185 больных муковисцидозом старше 6 лет (преимущественно взрослые пациенты) с документально подтвержденным

длительным (более года) инфицированием синегнойной палочкой. Им назначали азитромицин в дозе 250 или 500 мг (в зависимости от массы тела) 3 раза в неделю в течение 24 недель. В результате в группе азитромицина частота инфекционных обострений снизилась на 30% по сравнению с группой контроля. Кроме того, на фоне применения азитромицина у больных муковисцидозом статистически достоверно увеличился объем форсированного выдоха за первую секунду (L. Saiman et al., 2003).

С чем связана эффективность макролидов и азитромицина в частности при муковисцидозе ввиду того, что эти антибиотики не обладают прямым антисинегнойным действием? Одним из объяснений может быть наличие у них иммуномодулирующего и противовоспалительного механизма действия, о которых уже говорилось ранее. Однако этим плейотропные эффекты макролидов не ограничиваются. Эффективность некоторых представителей этого класса при муковисцидозе связана также с их способностью разрушать биопленки микроорганизмов (в первую очередь синегнойной палочки) и препятствовать их образованию. Благодаря биопленке *Pseudomonas aeruginosa* становится практически неуязвимой перед антисинегнойными препаратами, а макролиды в свою очередь лишают возбудителя этого защитного механизма. Кроме того, при длительном применении макролиды накапливаются внутри клеток *Pseudomonas aeruginosa* и в определенной степени нарушают синтез белка, приводя к подавлению роста и размножения этих микроорганизмов. И, наконец, еще одним фактором, определяющим эффективность макролидов при муковисцидозе, является их способность подавлять экспрессию факторов вирулентности синегнойной палочки. В наибольшей степени этот эффект выражен у азитромицина.

В еще одном исследовании по изучению эффективности азитромицина при муковисцидозе принимали участие преимущественно дети (средний возраст 11 лет). Только у четверти пациентов высеивалась синегнойная палочка, при этом значительно чаще выделяли золотистый стафилококк и гемофильную палочку. Азитромицин назначали 3 раза в неделю в дозе 250 или 500 мг (в зависимости от массы тела) в течение 1 года. Было установлено, что в группе азитромицина по сравнению с группой плацебо в два раза уменьшилась частота легочных обострений муковисцидоза, увеличился период времени до наступления первого обострения, в два раза сократилась потребность в применении антибиотиков. Таким образом, это исследование показало, что применение азитромицина улучшает течение заболевания у больных муковисцидозом, в том числе у лиц, не инфицированных синегнойной палочкой (A. Clement et al., 2006).

Суммируя имеющуюся сегодня доказательную базу по применению макролидов при муковисцидозе, мы можем отметить веские аргументы в пользу их назначения этой категории больных: снижение частоты инфекционных обострений, улучшение функции легких, улучшение нутритивного статуса и прибавка массы тела. Хотя следует отметить, что положительное влияние макролидов на функцию легких у больных муковисцидозом непродолжительное и со временем утрачивается. В то же время при длительном применении этих антибиотиков возрастает резистентность к ним золотистого стафилококка. Еще предстоит изучить долгосрочный эффект макролидов в отношении сокращения частоты инфекционных обострений и клиническую значимость резистентности золотистого стафилококка, формирующуюся в процессе длительного

использования макролидов. Тем не менее уже сегодня прием макролидов с профилактической целью следует рассматривать как стандарт терапии пациентов с муковисцидозом.

Еще одним показанием для применения азитромицина является бронхоэктатическая болезнь. Как и в случае панбронхиолита и муковисцидоза нижние дыхательные пути пациентов с бронхоэктазами колонизированы условно патогенными и патогенными микроорганизмами. Наиболее часто инфекционные обострения у этих больных вызывают гемофильная палочка и пневмококк, в ряде случаев (у лиц с иммуносупрессией) некоторые виды микобактерий и грибы.

Оптимальный режим антибиотикопрофилактики при бронхоэктатической болезни пока не установлен. Предлагаются следующие схемы: 7–10-дневный курс каждый месяц; более продолжительные курсы (1 месяц) с более длительными перерывами; интермиттирующий прием ингаляционных антибиотиков (прием в течение месяца с последующим месячным перерывом) и др. Второй и последующие курсы могут проводиться тем же или другими антибиотиками. Препаратами выбора для профилактики инфекционных обострений у больных с бронхоэктатической болезнью являются макролиды, и в частности азитромицин.

Эффективность макролидов при бронхоэктатической болезни была продемонстрирована в исследовании G. Davies и R. Wilson (2004), в котором профилактический прием азитромицина в дозе 250 мг три раза в неделю в течение в среднем 20 месяцев (от 4 до 38 мес) привел к статистически значимому снижению частоты инфекционных обострений. Похожие результаты были получены еще в нескольких исследованиях, посвященных данной проблеме.

В целом следует отметить, что применение азитромицина у больных с бронхоэктатической болезнью снижает частоту инфекционных обострений и способствует уменьшению количества отделяемой мокроты, хотя доказательная база по применению макролидов по данному показанию пока еще мала (небольшое количество исследований и участников в них, непродолжительный период наблюдения после завершения исследования).

На сегодняшний день можно сделать следующие выводы относительно перспектив применения макролидов при хронических воспалительных заболеваниях легких:

- при диффузном панбронхиолите и муковисцидозе макролиды являются обязательным компонентом комплексной схемы лечения и профилактики;
- предстоит изучить, какие именно больные и с какими именно хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей получают наибольшую пользу от применения макролидов;
- среди возможных показаний для применения макролидов рассматриваются также профилактика обострений хронического обструктивного заболевания легких, хронического риносинусита и др.;
- еще только предстоит определить оптимальную длительность применения этих антибиотиков при перечисленных выше показаниях;
- Сумамед является приоритетным препаратом класса макролидов для повседневной клинической практики благодаря целому ряду преимуществ: возможности не ежедневного приема с профилактической целью, доказанная эффективность и в отличие от 14-членных макролидов минимальный потенциал межлекарственных взаимодействий.

Подготовил Вячеслав Килимчук

