

Современные возможности антибактериальной терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей

Инфекционные заболевания являются одними из самых распространенных в структуре заболеваемости и смертности, уступая в последней лишь болезням сердечно-сосудистой системы и онкопатологии. В г. Харькове в апреле состоялась ежегодная VII научно-практическая конференция, посвященная инфекционным и паразитарным заболеваниям в клинической практике, а также возможности антибактериальной и противовирусной терапии, иммунотерапии и иммунопрофилактики в условиях поликлиники и стационара.

В работе конференции приняли участие терапевты, инфекционисты, гастроэнтерологи, пульмонологи, иммунологи, фтизиатры, врачи общей практики из разных областей Украины, а также России и Республики Беларусь. Одним из самых интересных стал доклад доктора медицинских наук, профессора Александра Викторовича Бильченко (Харьковская медицинская академия последипломного образования), посвященный роли макролидных антибиотиков в лечении инфекций дыхательных путей и вызвавший широкий отклик в зале.

В настоящее время инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей являются одной из самых распространенных болезней в структуре заболеваемости и занимают четвертое место среди причин обращения в поликлинику за медицинской помощью как среди взрослых пациентов, так и в педиатрической практике. При этом до сих пор нет единого мнения в вопросе выбора стратегии лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта. Наибольшее количество дискуссий вызывает назначение адекватной антибактериальной терапии при лечении инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в связи с проблемой резистентности микроорганизмов к существующим антибактериальным препаратам. Согласно данным современной литературы сегодня можно отметить общую тенденцию к снижению назначения антибиотиков, в первую очередь пенициллинов, цефалоспоринов и тетрациклинов, для лечения инфекций дыхательных путей на 18% при сохраняющемся количестве обращений за медицинской помощью. За последние 10 лет в странах Западной Европы количество назначений эритромицина уменьшилось на 79,5%, доксициклина – на 44,6%, цефаклора – на 34-35%, пенициллина – на 22,5% (S. Metz-Gercek et al., 2009). Вместе с тем отмечается тенденция к увеличению использования фторхинолонов и макролидов. Однако важно понимать, что даже препараты одного класса зачастую обладают неодинаковыми свойствами в отношении инфекционных агентов, что отражается в практике их применения. По данным того же анализа, количество назначений азитромицина увеличилось на 24%, одновременно количество назначений другого макролида – кларитромицина – уменьшилось на 9,9%. По данным S.G. Grijalva и соавт. (2009), азитромицин стал самым назначаемым макролидом (10% всех назначений) при инфекциях нижних дыхательных путей и среднем отите. Основанием для этого служит наличие проблем эмпирической антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей, таких как неоправданное назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях, использование аминопенициллинов при лечении острого бронхита, частое применение аминопенициллинов при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями, резистентность *S. pneumoniae* к аминопенициллинам и макролидам. Значительная популярность азитромицина также может быть связана с осознанием значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств препарата: возможность применения короткими курсами, появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

Лечение типичной и атипичной пневмонии

Наиболее частой причиной возникновения пневмонии являются такие возбудители, как *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, респираторные вирусы. По данным J.G. Bartlett (2008) и A. Burillo (2010), *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila* вызывают пневмонию в 20-28% всех случаев внебольничной пневмонии, а *C. pneumoniae* приводит к развитию около 10% случаев внебольничной пневмонии и 5% бронхита. Результаты недавно проведенного проспективного наблюдательного исследования с участием 1193 пациентов (G. Lui et al., 2009) показали, что этиологический фактор пневмонии у больных удавалось выявить всего в 39,2% случаев, при этом бактериальная инфекция отмечалась в 48,7% случаев, вирусная – в 26,9%, атипичные возбудители – в 28,6%.

Выделение возбудителя зачастую является малоинформативным, и эмпирическая терапия до сих пор является стандартом в лечении пациентов с пневмонией, в том числе атипичной.

Важно помнить, что при диагностике пневмонии основное внимание следует уделять не методам лабораторных и инструментальных исследований, которые часто являются малоинформативными и примерно в 30% случаев могут показывать ложноотрицательные результаты, а клинической картине заболевания – наличию сухого или продуктивного кашля, боли в грудной клетке, озноба, лихорадки; появлению или усилению одышки напряжения, звучных мелкопузырчатых влажных хрипов над зоной поражения. Типичная пневмония характеризуется наличием альвеолярного воспаления, периферической боли, обильной гнойной мокроты, увеличением количества лейкоцитов и сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Атипичная пневмония отличается наличием трахеобронхиального интерстициального воспаления, загрудинной боли, скудной, негнойной мокроты. При этом, как правило, количество лейкоцитов в крови не увеличено. При дифференциальной диагностике атипичной пневмонии, помимо клинических данных, диагностическое значение имеет полимеразная цепная реакция и определение титра антител классов IgM и IgG; обнаружение хламидий и микоплазм в респираторных секретах без соответствующей клинической картины диагностического значения не имеет.

При назначении эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать резистентность и чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, а также наличие дополнительных свойств препаратов. Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличают его от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока и в меньшей степени, чем большинство других макролидов, влияет на систему цитохрома P450.

Уникальными свойствами препарата являются длительный период полувыведения, составляющий в среднем 68 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки, и высокая аффинность к тканям. Максимальная концентрация препарата в организме отмечается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую оболочку бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе,

синусах, благодаря чему азитромицин может быть эффективным в лечении инфекционных заболеваний респираторной системы.

Азитромицин активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей (рис.), его важными отличиями являются более высокая активность против *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы) и наивысшая среди всех макролидов активность в отношении *M. pneumoniae*.

Одной из самых значимых проблем эмпирической антибактериальной терапии является отмечающееся во всем мире повышение устойчивости микроорганизмов к существующим антибактериальным средствам, в том числе к азитромицину. Резистентность возбудителей к этому препарату, как правило, обусловлена метилированием рибосом бактерии, что препятствует связыванию антибиотика с 50S-субъединицей рибосомы.

Однако парадокс макролидов, в частности азитромицина, заключается в том, что неудачи в лечении пневмоний, вызванных типичными и атипичными микроорганизмами, в том числе и связанные с наличием резистентности, возникают значительно реже, чем ожидания этих неудач, основанные на данных исследования в vitro. Недавно в Японии K. Yanagihara и соавт. (2009) оценивали влияние резистентности к макролидам in vitro штаммов *S. pneumoniae* на клинический успех или неудачу у пациентов с внебольничной пневмонией. Среди больных, у которых был выделен устойчивый к макролидам *S. pneumoniae* (минимальная ингибирующая концентрация >256 мкг/мл и наличие ermB-генов), хороший клинический ответ на азитромицин был получен в 83,1% случаев, а микробиологический – в 78,3%. Таким образом, азитромицин может быть клинически эффективен у пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной устойчивым к макролидам пневмококком. Данные открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности азитромицина и амоксициллина/клавуланата показали, что частота клинического успеха при лечении азитромицином 1 г/сут в течение 3 сут сопоставима с таковой амоксициллина/клавуланата 875/125 мг/сут в течение 7 дней (92,6 и 93,1% соответственно). Бактериологический успех был отмечен в 91,4% случаев при лечении азитромицином против 90,9% при использовании амоксициллина/клавуланата (R. Pais et al., 2008).

В соответствии с мировыми рекомендациями азитромицин показан в качестве препарата для стартовой эмпирической терапии в лечении внебольничной пневмонии (Hospital Medicine Consensus Reports, 2005). Не вызывает сомнений польза эмпирической терапии азитромицином в лечении инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, что подтверждается данными клинических исследований и метаанализов (J.G. Bartlett, 2008).

Азитромицин в лечении обострений ХОЗЛ

Бактериальная и вирусная инфекция играют важную роль в возникновении обострений хронического obstructивного заболевания легких (ХОЗЛ). Данные исследования



А.В. Бильченко

M. Cazzola и соавт. (2005) показали, что азитромицин эффективен в эрадикации основных бактериальных агентов, вызывающих развитие обострений при ХОЗЛ (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*). Однако высокая эффективность азитромицина у пациентов с обострениями ХОЗЛ связана не только с антибактериальными свойствами препарата, но и с достаточно широким иммуномодулирующим эффектом in vitro и in vivo, а также способностью подавлять факторы вирулентности бактерий (F. Martinez et al., 2008). При обострениях ХОЗЛ отмечается преобладание нейтрофильного и эозинофильного воспаления с вовлечением множества медиаторных систем, включая интерлейкин-8, лейкотриен В4, фактор некроза опухоли α, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Воспалительный ответ приводит к усилению оксидативного стресса при обострении ХОЗЛ. Макролиды обладают выраженным противовоспалительным действием, при этом отмечается более высокая эффективность азитромицина по сравнению с другими препаратами этого класса в снижении воспаления у пациентов с ХОЗЛ (табл.).

Безусловно, это не означает, что макролиды можно применять в качестве противовоспалительных препаратов, однако наличие противовоспалительного эффекта показывает преимущество макролидов перед другими антибактериальными средствами в лечении пациентов с ХОЗЛ. Таким образом, макролидные антибиотики могут быть рекомендованы больным с обострениями ХОЗЛ бактериального генеза без подозрения на наличие возбудителей, резистентных к стандартной антибактериальной терапии (*P. aeruginosa*, резистентные штаммы бактерий).

Выводы

- Наблюдается тенденция к увеличению роли азитромицина и современных фторхинолонов в лечении инфекций дыхательных путей.
- Азитромицин, в том числе и препарат Азитрокс производства компании «Зентива» в составе группы «санофи-авентис», подтвердил высокую эффективность в эмпирической терапии внебольничной пневмонии и других инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.
- Макролидные антибиотики, в том числе азитромицин, обеспечивают адекватный спектр активности в отношении инфекционных возбудителей при обострении ХОЗЛ.

Подготовила Татьяна Спринсян

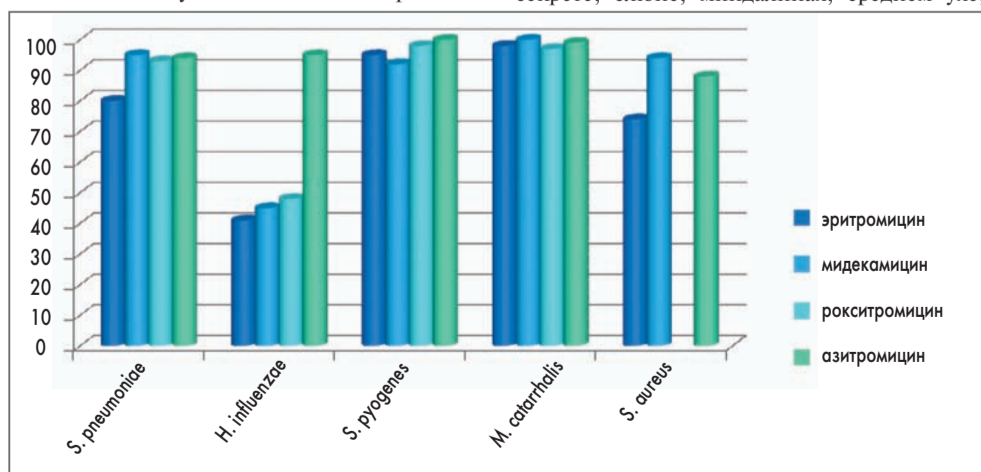


Рис. 3. Чувствительность возбудителей к макролидным антибиотикам

Таблица. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидных антибиотиков		
	Патогенетические эффекты	Макролиды
Эндотелиальная функция	Улучшение эндотелиальной функции	азитромицин
Цитокины (из моноцитов или макрофагов)	Снижение уровня интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли α	азитромицин, кларитромицин, рокситромицин
	Снижение уровня моноцитарного хемотаксического белка-1	азитромицин
Системное воспаление	Снижение уровня E-селектина	азитромицин
	Снижение уровня C-реактивного белка	рокситромицин
Оксидативный стресс	Антиоксидантное действие	эритромицин, рокситромицин
Коагулирование	Снижение уровня фактора фон Виллебранда	азитромицин
	Апоптоз периферических лимфоцитов	азитромицин, кларитромицин