

Литература

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М.: Медицинское информационное агентство, 2012; с. 560.
2. Hwang PH, Getz A. *Patient information: Acute sinusitis (sinus infection)*.
3. Lund V, Gwaltney J, Baguero F et al. *Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management*. *J Ear Nose & Throat* 1997; 76 (Suppl): 22.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. *Rhinology* 2012; 50 (Suppl. 23): 1–299.
5. Heikkinen T, Jarvinen A. *The common cold*. *Lancet* 2003; 361 (Issue 9351): 51–9.
6. Werz O. *Herbal Innovation that improves the effectiveness of therapy*. *Naturamed* 2012; 5.
7. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. *Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children*. *Pediatrics* 2009; 124: 9.
8. Wald ER. *Acute bacterial rhinosinusitis in children: Microbiology and treatment*. *N Engl J Med* 2012; 367: 1128–34.
9. Abouvo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al. *Antibiotics for acute maxillary sinusitis*. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008; 16 (2): CD000243.
10. Лопатин А.С. *Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа*. М.: Липпинг, 2012; с. 816.
11. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB. *Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency*. *Laryngoscope* 2009; 119: 2269–74.
12. Trout L, King M, Feng W et al. *Inhibition of airway liquid secretion and its effect on the physical properties of airway mucus*. *Am J Physiol* 1998; 274: L258–L263.
13. Moller W, Haussinger K, Ziegler-Heitbrock L, Heyder J. *Mucociliary and long-term particle clearance in airways of patients with immotile cilia*. *Respir Res* 2006; 7: 10.
14. Fischer H, Illek B. *Activation of the CFTR Cl⁻ channel by trimethoxyflavone in vitro and in vivo*. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 685–92.
15. Virgin F, Zhang S, Schuster D et al. *The Bioflavonoid Compound, Sinupret, Stimulates Transepithelial Chloride Transport In Vitro and In Vivo*. *Laryngoscope* 2010; 120: 1051–6.
16. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus, U, Rode S et al. *Phytomedicine*. *Int J Phytother & Phytopharmacol* 2011; 15.
17. Illek B, Fischer H, Santos G.F., Widdicombe J.H., Machen T.E., Reenstra W.W. *cAMP-independent activation of CFTR Cl⁻ channels by the tyrosine kinase inhibitor genistein*. *Am J Physiol* 1995; 268: 886–93.

Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей

Н.А.Кароли, Е.Е.Архангельская, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России

Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей занимают лидирующее положение в структуре инфекционной патологии во всем мире. В связи с этим по-прежнему остается актуальной проблема рационального выбора антибактериального средства для их эффективного лечения.

Нозологические формы

Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей, – это острые бронхиты (ОБ), обострения хронического необструктивного бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также пневмонии [1]. Указанная инфекционная бронхолегочная патология характеризуется соответствующими этиологическими особенностями, клиническими проявлениями, течением, прогнозом, подходами к лечению. Если при ОБ основными этиологическими агентами являются вирусы, не требующие назначения антибактериальных препаратов, то у больных с обострением хронического бронхита – ХБ/ХОБЛ применение антибиотиков во многих случаях обострения оправдано. Необходимость же антибактериальной терапии при пневмонии не требует обсуждений.

Макролиды

Клиническая практика ведения больных с инфекциями дыхательных путей (ИДП) свидетельствует о том, что одно из ведущих мест в антибактериальной терапии этой категории пациентов принадлежит макролидам. Макролиды – это класс антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода, соединенное с разными сахарами. Это очень большой класс (более 2000) соединений, который включает как природные вещества, выделяемые из грибов и других организмов, так и синтетические молеку-

лы аналогичной структуры. Одним из ведущих направлений клинического использования макролидов являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями. Макролиды лидируют по частоте применения при ИДП, особенно в амбулаторной практике. Это обусловлено не только хорошим клиническим эффектом и высоким профилем безопасности этих препаратов, но и этиологическими факторами возникновения заболеваний респираторного тракта. Самым популярным представителем «новых» макролидов является азитромицин, активность которого в отношении бактерий связана с его уникальной 15-членной химической структурой. За создание молекулы азитромицина была присуждена премия Американского химического общества.

Азитромицин

Азитромицин – один из самых назначаемых макролидов в мире. Отечественные данные относительно соотношения цена/качество достоверно подтверждают, что этот препарат занимает лидирующее положение. В стандарте медицинской помощи больным ХОБЛ (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.11.2004 г. №271) азитромицин указан в числе антибиотиков для лечения обострений наряду с кларитромицином, амоксициллином с клавулановой кислотой, моксифлоксацином. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции: в зависимости от нозологической формы он используется как препарат 1-й линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств.

Препарат имеет длительный период полувыведения, обеспечивает более высокие концентрации в тканях и

жидкостях организма и имеет удобный режим дозирования (1–2 раза в сутки). Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты и внебольничные пневмонии, основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, а во-вторых, на высокой активности антибиотика как против классических (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов. «Новые» макролиды (азитромицин и кларитромицин) сохраняют высокую активность по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам, характеризуются хорошей активностью в отношении *H. influenzae* (особенно азитромицин), что позволяет использовать их при обострении ХОБЛ. У азитромицина отмечено также наличие определенной активности в отношении синегнойной палочки [2] и респираторно-вирусной инфекции [3]. Положительной особенностью азитромицина служит низкий уровень резистентности к нему микроорганизмов.

Одним из факторов, позволившим азитромицину завоевать и удерживать прочные позиции в лечении инфекций нижних дыхательных путей, являются его уникальные фармакокинетические свойства. Прежде всего это касается способности накапливаться в высоких концентрациях в разных бронхолегочных структурах и сохранять высокую концентрацию в течение нескольких дней после отмены. Через 24–96 ч после приема азитромицина в дозе 500 мг его концентрации в слизистой бронхов в 200 раз, а в жидкости, выстилающей эпителий, в 80 раз превышают сывороточные [4]. Для всех макролидов характерен «постантибиоти-

ческий» эффект, выражающийся в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение. «Постантибиотический» эффект макролидов отмечен в отношении *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila* и др. Наиболее продолжительный постантибиотический эффект выявлен у азитромицина.

Азитромицин и другие макролиды наряду с антибактериальным эффектом обладают самостоятельным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Существует также доказательство того, что макролиды снижают вязкость мокроты и подавляют ангиогенез [5]. Противовоспалительные эффекты макролидов тесно связаны с их антиоксидантной активностью. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов. С ним связано уменьшение под действием макролидов гиперреактивности дыхательных путей, всегда сопровождающей бронхолегочные инфекции [2, 4–8]. Иммуномодулирующий эффект характерен для 14- и 15-членных макролидов и не свойствен 16-членным препаратам этой группы. Следует отметить супрессорное влияние макролидов, в частности, азитромицина, на продукцию токсинов бактериальными агентами, что резко снижает уровень повреждения, а также уменьшение образования биопленки, представляющей взаимодействующий комплекс микроорганизмов, имеющих защитный матрикс, что обеспечивает им повышенную устойчивость к действию антибиотиков. Кроме того, азитромицин угнетает секрецию воспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-3, 5, 8, фактора некроза опухоли α – Т-лимфоци-

тами и моноцитами, что способствует повышению уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10.

Азитромицин, как и вообще макролиды, относится к наименее токсичным антибиотикам. Общая частота развития побочных эффектов азитромицина – около 9% (при использовании эритромицина – 30–40%, кларитромицина – 16%). Частота побочных эффектов азитромицина, требующих отмены препарата, составляет в среднем 0,8%. Со стороны желудочно-кишечного тракта нежелательные явления при применении азитромицина встречаются в 6–9% случаев: легкие или умеренные абдоминальные боли, тошнота, рвота или диарея отмечались у 5% детей (при приеме эритромицина и других 14-членных макролидов, являющихся стимуляторами мотилиновых рецепторов, диарея встречается значительно чаще). Гепатотоксическое действие нехарактерно для азитромицина. Нежелательные эффекты со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем незначительны и встречаются менее чем в 1% случаев. В отличие от терапии β-лактамами антибиотиками дисбиоз и связанные с ним осложнения при лечении азитромицином нехарактерны, поскольку он, как и остальные макролиды, не оказывает влияния на нормальную микрофлору кишечника. Аллергические реакции на азитромицин и другие макролиды встречаются очень редко (менее 1% случаев) и, как правило, ограничиваются кожными проявлениями. В то же время на пенициллины они развиваются у 10% больных, а на цефалоспорины – у 4%. Перекрестная аллергия с пенициллинами и цефалоспоридами отсутствует, но отмечается перекрестная аллергия с другими макролидами. Азитромицин противопоказан лишь при повышенной чувствительности к макролидам, печеночной недостаточности и в период кормления грудью. Применение при беременности возможно в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода [9, 10].

Эти потенциальные осложнения и высокая распространенность коморбидных состояний у больных ХОБЛ определяют потенциальный риск хронической эмпирической терапии макролидом в данной популяции пациентов.

На российском рынке в настоящее время присутствует оригинальный препарат азитромицина – Сумамед® и около 20 разных генериков. Одним из генерических препаратов является Хемомицин. Препарат зарегистрирован в странах Евросоюза и производится в соответствии со стандартом GMP – надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice), фармацевтически и фармакокинетически Хемомицин эквивалентен оригинальному препарату. О терапевтической эквивалентности оригинальному препарату позволяют говорить результаты сравнительного исследования, в котором оценивалась клиническая и экономическая эффективность азитромицина 5 компаний-производителей (Хемомицин, Сумамед®, Азивок, Зитролид®, Сумазид) у взрослых пациентов с легким течением внебольничной пневмонии (ВП) [11]. В исследовании наиболее высокая клиническая эффективность была зарегистрирована в группах пациентов, получавших Хемомицин и Сумамед® (80%). Наименьшие прямые медицинские затраты были зарегистрированы при использовании препарата Хемомицин по сравнению с азитромицинами других фармацевтических компаний. Хемомицин – единственный генерик, выпускающийся в идентичных оригинальному азитромицину формах выпуска.

Острый бронхит

ОБ – воспалительное заболевание бронхов преимущественно инфекционной (вирусной) этиологии, проявляющееся кашлем и продолжающееся не более 3 нед. Обычно выделяют два основных вида ОБ: вирусный и

бактериальный. В большинстве случаев ОБ представляет осложнение острых респираторно-вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Спектр возбудителей, приводящих к развитию ОБ, представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторным синцитиальным вирусом и человеческим метапневмовирусом. В прошлые годы большое диагностическое значение придавалось типичным бактериальным возбудителям бронхолегочных инфекций (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. aureus*), однако в настоящее время эти возбудители чаще вызывают ОБ у лиц с угнетенным иммунитетом, детей и больных, перенесших трахеотомию либо подвергшихся эндотрахеальной интубации.

Антибактериальную терапию при неосложненных вирусных бронхитах не назначают. В ходе проведенных за последние 35 лет 9 рандомизированных контролируемых исследований не удалось доказать преимуществ антибактериальной терапии (эритромицин, тетрациклин, ко-тримаксозол) над плацебо в лечении пациентов с неосложненным ОБ.

Антибактериальная терапия показана при явных признаках бактериального поражения бронхов (гнойная мокрота, повышенная температура тела, признаки интоксикации организма). Стартовая антибактериальная терапия ОБ предусматривает эмпирический подход к назначению антибиотиков. Учитывая высокую этиологическую значимость микоплазменной инфекции, препаратами выбора среди антибиотиков являются макролиды (прежде всего азитромицин) и фторхинолоны. Более правильным представляется назначение антибактериальных препаратов 1–2-кратного применения в сутки в течение 3–5 дней приема (азитромицина и др.), так как в этом случае абсолютное большинство пациентов будут придерживаться назначенного режима лечения [32, 33].

Внебольничная пневмония

Этиология ВП зависит от многих факторов, однако ведущими возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*, несколько реже пневмонию вызывают *H. influenzae*, а также *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. По данным эпидемиологических исследований в разных странах, вклад атипичных возбудителей варьирует в достаточно широких пределах – от 7 до 30%. В связи с этим антибиотик, предназначенный для эмпирической терапии ВП, должен обладать активностью в отношении этих возбудителей.

Макролидные антибиотики отвечают этим требованиям, поэтому во всех рекомендациях их относят к средствам выбора в лечении ВП легкой и средней тяжести, не требующей госпитализации. Высокая активность азитромицина в отношении *H. influenzae* по сравнению с большинством других макролидов позволяет расширить показания к его применению. Антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении пневмококка и атипичных возбудителей, не так много – это макролиды, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) и тетрациклины. Существует достаточно большое количество исследований, которые демонстрируют практически сравнимую эффективность аминопенициллинов, отдельных представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) и респираторных фторхинолонов в лечении ВП, не осложненных факторами риска. Преимущества азитромицина перед амоксициллином и другими β-лактамами особенно очевидны, если высока вероятность наличия атипичной пневмонии [1, 27–31].

Стандартную 3–5-дневную терапию азитромицином считают оправданной у пациентов с нетяжелой пневмонией, у которых отсутствуют факторы риска инфи-

цирования антибиотикорезистентным *S. pneumoniae* (возраст более 65 лет, терапия β-лактамами в течение последних 3 мес, хронический алкоголизм, иммунодефицитные состояния, включая терапию системными глюкокортикоидами), энтеробактериями (сопутствующие сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания) и *Pseudomonas aeruginosa* («структурные» заболевания легких, например, бронхоэктазия, системная терапия глюкокортикоидами, антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение). В международном исследовании, в котором приняло участие 19 центров из 6 европейских стран, изучались эффективность и переносимость короткого курса (менее 7 дней) ступенчатой терапии азитромицином и терапии сравнения (7–10 дней) цефуроксим/цефуроксим аксетил ± доксициклин у госпитализированных пациентов с ВП. Клиническая и бактериологическая эффективность исследуемых режимов антибиотикотерапии оказалась сопоставимой: 81,7% против 82% и 75% против 81,8% соответственно. Общая продолжительность лечения азитромицином составила 6,2 дня (в группе сравнения – 10,1 дня).

Достаточно часто используются макролиды в комбинации с другими антибактериальными препаратами у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией в условиях стационара. Многочисленные исследования включения макролидов (азитромицин) в антибактериальные схемы продемонстрировали не только лучшие клинические успехи, но и сокращение сроков госпитализации. Наиболее распространенными схемами в терапии инфекций дыхательных путей являются следующие: макролиды + β-лактамы; макролиды + аминогликозиды; макролиды + фторхинолоны. Современные рекомендации по ведению пациентов с ВП указывают на необходимость применения у госпитализированных в отделение общего профиля больных комбинации β-лактама внутривенно + макролид для приема внутрь. Такой подход оправдан тем, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациента в стационаре. Кроме того, комбинированная терапия β-лактама + макролид характеризуется более низкой частотой неэффективности терапии по сравнению с монотерапией. С появлением на российском фармацевтическом рынке азитромицина в форме для парентерального введения появилась еще одна привлекательная возможность ступенчатой терапии ВП у госпитализированных больных. Безусловно, препарат с успехом применяется в составе комбинированной терапии в случае тяжелых форм заболевания. При внутривенном введении азитромицин создает более высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, которые существенно превышают таковые при его пероральном приеме. Это способствует усилению эрадикационной активности антибиотика в сочетании с более медленным снижением его концентрации, что дает потенциальные возможности применения ступенчатого лечения азитромицином в режиме монотерапии у госпитализированных в отделение общего профиля пациентов с ВП. В качестве примера можно привести схему ступенчатой терапии азитромицином у пациентов с ВП: 500 мг 1 раз в день внутривенно 2–5 дней, а затем 500 мг 1 раз в сутки внутрь; общая длительность курса 7–10 дней.

В открытом рандомизированном исследовании, проводившемся в 4 центрах Северной Америки, эффективность азитромицина (91%) оказалась сопоставима с лечением ВП цефуроксимом и эритромицином (91%); при этом азитромицин продемонстрировал меньшее количество нежелательных явлений (12% против 49%). J.Plouffe и соавт. сообщили о результатах 2 исследований по лечению госпитализированных па-

циентов с ВП. В первом из них эффективность ступенчатой монотерапии азитромицином не уступала таковой комбинации цефуроксим ± эритромицин – 77 и 74% соответственно; при этом средняя продолжительность терапии сравнения на 1,7 дня превосходила длительность применения азитромицина. Во втором несравнительном исследовании клиническая эффективность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с ВП составила 88%.

В проведенном системном метаанализе около 135 тыс. госпитализированных пациентов с ВП было установлено статистически достоверное 22% снижение смертности при использовании макролидов в сравнении с режимом антибиотикотерапии без макролидов. Аналогичные данные были получены при анализе клинических исходов 2973 случаев амбулаторной ВП.

Лечение и профилактика обострений ХБ/ХОБЛ

Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Обострения ХОБЛ являются причиной 13 млн обращений в год в США и определяют 31–68% всех затрат на ХОБЛ в США и Европе [5, 6, 12, 13]. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни и ведет к более быстрому прогрессированию заболевания.

Таким образом, обострения ХОБЛ связаны с очень существенными затратами здравоохранения, нарушениями качества жизни пациентов и ведут к заметным ухудшениям легочной функции. Соответственно, предотвращение обострений ХОБЛ или уменьшение их тяжести должно иметь благоприятный клинический, физиологический и экономический эффекты у больных ХОБЛ.

За последние годы многочисленные исследования подтвердили важную роль воспаления дыхательных путей и паренхимы легких в патогенезе ХОБЛ. Многие из них определяли центральную патогенетическую роль воспаления в развитии обострения ХОБЛ. Разные инфекционные и неинфекционные агенты могут стимулировать воспалительный ответ, связанный с обострением ХОБЛ. Эпидемиологические исследования показали увеличение респираторных симптомов и смертности во времена повышения загрязнения воздуха [5, 12]. Несмотря на эти данные, большая доля обострений ХОБЛ связана с инфекцией, как с бактериальной, так и с вирусной. Вирусная инфекция может быть причиной до 50% всех обострений ХОБЛ. Наиболее часто обострения ХОБЛ связывают с риновирусом, коронавирусом, аденовирусом, вирусом гриппа и парагриппа, респираторным синцитиальным вирусом и человеческим метапневмовирусом [5]. Имеются данные о роли атипичных инфекционных агентов, в том числе *Chlamydia pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *Legionella* spp., в развитии обострений ХОБЛ, хотя большинство этих данных касается роли *C. pneumoniae*.

Бактериальные патогены выявляются у 50–60% больных с обострением ХБ/ХОБЛ, наиболее часто присутствуют три микроорганизма: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [2, 5, 13]. Эти бактерии могут повышать секрецию слизи, снижать частоту биения ресничек, вызывать повреждение эпителия дыхательных путей, тем самым ухудшая мукоцилиарный клиренс [2]. Заражение этими бактериями также стимулирует индукцию провоспалительных цитокинов, ИЛ-8 и лейкотриена V₄ клетками дыхательных путей и паренхимы легких [2]. Эти вещества способствуют развитию воспаления за счет привлечения нейтрофилов в дыхательные пути и альвеолы, а также активации нейтро-

филов по выработке цитотоксических веществ и нейтрофильной эластазы. Эластаза нейтрофилов способствует сокращению гладкомышечных клеток дыхательных путей, отеку слизистой и секреции муцина, что приводит к ограничению воздушного потока и газообмена в дыхательных путях и альвеолах.

Другие, реже идентифицируемые микроорганизмы, включают *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и прочие грамотрицательные агенты. На основе метаанализа 65 исследований N.Kim и соавт. (2000 г.) показали, что в течение последних 20 лет при обострении ХОБЛ снизилась доля *S. pneumoniae* и возросла частота выявления *M. catarrhalis*, причины такого «смещения» микробного спектра неизвестны [14].

Структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. У больных с тяжелым течением ХОБЛ возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов [5]. Бронхоскопические исследования подтверждают, что потенциально патогенные бактерии определяются у пациентов как со стабильным течением ХОБЛ, так и в период обострения [5]. Анализ объединенных данных из 6 опубликованных исследований подтверждает высокую частоту колонизации у стабильных пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровыми людьми, а также явный сдвиг к более высокой потенциально патогенной нагрузке организма в период обострений ХОБЛ [15]. Новые методологические подходы предоставили даже более убедительные данные о значимости бактериальных патогенов в обострении ХОБЛ. Так, было продемонстрировано, что выделение у пациента с ХОБЛ ранее невыявляемого бактериального штамма ассоциируется более чем с 2-кратным повышением риска обострений [5].

Необходимо отметить, что примерно у 25% пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ, определяется сочетанная вирусно-бактериальная инфекция. У таких пациентов обострения протекают тяжелее, увеличивается длительность госпитализации.

Учитывая убедительные данные о том, что бактериальная инфекция является причиной развития обострений ХБ/ХОБЛ примерно в 50% случаев, неудивительно, что антимикробная терапия активно изучается при этом заболевании. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных плацебо-контролируемых исследований антибиотиков при обострении ХОБЛ [5, 12]. Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в наши дни. Основным аргументом противников антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая бронхов, поэтому часто наступает спонтанная ремиссия обострения даже без этиотропной терапии. Действительно, в некоторых исследованиях не было отмечено значительных различий в терапии антибиотиками и плацебо. В то же время проводимые систематические обзоры исследований свидетельствуют о наличии достоверного, однако достаточно скромного вклада антимикробной терапии в период обострения ХОБЛ [5, 16, 17]. Благоприятный эффект антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ зависит в первую очередь от тяжести заболевания [18]. Антимикробная терапия не только ускоряет разрешение обострения и улучшает функциональные показатели, но и способна влиять на прогноз больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Систематический обзор небольшого количества плацебо-контролируемых исследований показал, что использование антибиотиков снижает риск смертности в краткосрочной перспективе на 77%, риск неуспеха лечения – на 53% и риск выделения гнойной мокроты – на 44% [13].

С учетом важной роли инфекции в возникновении многих обострений ХОБЛ в современных руководствах по ведению больных ХОБЛ антибиототики следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ, у которых имеются 3 главных симптома – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты (уровень доказательности В); либо имеются 2 главных симптома обострения, причем 1 из этих 2 симптомов – усиление гнойного характера мокроты (уровень доказательности С); либо есть необходимость во вспомогательной вентиляции – инвазивной или неинвазивной (уровень доказательности В) [13]. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 дней (уровень доказательности D).

Оправдано назначение азитромицина в качестве препарата выбора и для терапии обострений ХБ, возбудителями которых, как правило, являются *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. Применение других макролидов менее целесообразно в силу отсутствия у них клинически значимой активности против *H. influenzae*.

Помимо эффективной бактериальной эрадикации внимание исследователей привлекают данные о возможности некоторых антимикробных препаратов увеличивать интервал между обострениями ХОБЛ. Такую возможность связывают с тем, что полная бактериальная эрадикация ассоциируется с уменьшением выраженности воспаления, следовательно, такие антибиотики приводят к большей клинической эффективности и лучшим долгосрочным клиническим результатам [5, 19, 20]. В ряде исследований продемонстрирована разная эффективность антимикробных препаратов как в эффективной бактериальной эрадикации, так и в их влиянии на длительность межрецидивного периода [5, 19, 20]. В этой связи макролиды являются группой препаратов, способных оказать как достаточную эффективность в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей обострений ХОБЛ, так и обеспечить хороший «постантибиотический» эффект.

Эффективность азитромицина в лечении обострений ХБ/ХОБЛ доказана в многочисленных контролируемых исследованиях, где в качестве препаратов сравнения использовались как другие макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, дитромицин), так и другие антибиотики – пенициллины (ко-амоксиклав, амоксициллин, бензилпенициллин), цефалоспорины (цефаклор, цефуросим аксетил, цефтибутен) и фторхинолоны (моксифлоксацин) [5, 8, 21–22]. Эффективность как 3-дневного, так и 5-дневного курсов терапии азитромицином была высокой и в большинстве исследований оказалась сопоставимой с таковой при 10-дневных курсах лечения препаратами сравнения. В большинстве исследований азитромицин превосходил по эффективности препараты сравнения (ко-амоксиклав, эритромицин, бензилпенициллин и цефтибутен). Переносимость терапии в основных и контрольных группах была в целом сопоставимой, азитромицин вызывал нежелательные реакции реже, чем ко-амоксиклав или цефуросим. Разница была в основном обусловлена более низкой частотой желудочно-кишечных нарушений [5, 8, 21–22].

Обращают на себя внимание сообщения об уменьшении выраженности бронхиальной обструкции, снижении секреции слизи бокаловидными клетками и усилении мукоцилиарного клиренса при использовании макролидов, что может иметь дополнительное помимо антибактериального значение у больных ХОБЛ [2, 4, 5, 7, 8].

Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что макролиды могут приводить к клиническому улучшению у пациентов с тяжелой ХОБЛ с частыми обост-

рениями («бронхитический» фенотип). Основываясь на значимости воспаления и бактериальной инфекции в патогенезе ХОБЛ и ее обострений, очевидно, что макролиды могут представлять уникальные преимущества как антибактериальные и иммуномодулирующие агенты.

В исследовании J.Gomez и соавт. (2000 г.) лечение азитромицином проводили у 54 пациентов с ХБ с частыми (более 5) обострениями и по крайней мере 2 респираторными госпитализациями за последний год. Препарат назначался по 500 мг в день в течение 3 дней каждого 21-го дня в период с сентября по май. При сравнении с группой без терапии азитромицином пациенты, его получавшие, имели достоверно меньшее количество обострений и госпитализаций в течение года [23]. В другом исследовании 20 больных с тяжелым ХОБЛ получали в течение года терапию азитромицином по 500 мг 1 раз в день 3 дня в неделю. По сравнению с исходными данными было продемонстрировано снижение частоты обострений ($2,8 \pm 2,5$ и $6,8 \pm 2,8$; $p < 0,001$), госпитализаций ($1,4 \pm 1,5$ и $3,6 \pm 1,4$; $p < 0,001$) и общего количества дней в стационаре ($25 \pm 32,2$ и $43,7 \pm 21,4$; $p = 0,01$) [24]. Приведенные исследования являлись ретроспективными неконтролируемыми. В опубликованных в 2011 г. результатах проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования R.Albert и соавт. изучали эффективность и безопасность ежедневного годового приема азитромицина в дозе 250 мг у 1142 пациентов с ХОБЛ умеренного/крайне тяжелого течения [25]. Были продемонстрированы снижение частоты обострений ХОБЛ ($1,48$ и $1,83$ соответственно; $p < 0,001$) и удлинение времени до развития 1-го обострения при регулярной терапии азитромицином по сравнению с плацебо (266 и 174 дня соответственно; $p < 0,001$). Однако в этом исследовании было продемонстрировано увеличение количества макролидрезистентных штаммов на фоне длительной терапии азитромицином. В 2013 г. были опубликованы данные первого небольшого одноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности азитромицина в дозе 250 мг 3 раза в неделю в течение 12 нед у больных ХОБЛ >II стадии тяжести по GOLD (The Genetics of Learning Disability) с хроническим продуктивным кашлем [26]. Были отмечены улучшение клинической симптоматики (достоверное снижение выраженности кашля), снижение количества обострений и времени до развития 1-го обострения (недостоверно) у пациентов, получавших азитромицин. При этом не отмечено значимого увеличения резистентных штаммов микроорганизмов.

Механизмы, которые приводят к эффективности макролидов в профилактике обострений ХОБЛ, не вполне понятны. С одной стороны, это известные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты препаратов [5]. С другой – в ряде исследований не отмечено уменьшения маркеров воспаления в мокроте и сыворотке крови на фоне приема макролидов [6]

Выводы

Азитромицин играет важную роль в терапии респираторных инфекций в связи с широким спектром действия и хорошим профилем безопасности. В отличие от β -лактамов антибиотиков он эффективен также против внутриклеточных патогенов, а по сравнению с другими макролидами обладает выраженной активностью в отношении гемофильной и синегнойной палочек. Приобретенная микробная резистентность к азитромицину в России остается на низком уровне. Азитромицин существенно отличается от других антибиотиков своей уникальной фармакокинетикой, прежде всего накоплением в высоких концентрациях в тканях, особенно в клетках, и длительным периодом полу-

выведения из организма. Это позволяет применять азитромицин 1 раз в сутки коротким курсом. Побочные эффекты азитромицина незначительны и встречаются редко. Он мало взаимодействует с другими лекарствами и имеет минимальные противопоказания.

Имеющиеся сегодня данные подтверждают значительное превосходство макролидов (прежде всего азитромицина), назначаемых в виде монотерапии или комбинированной терапии, над другими препаратами у пациентов с ВП, которое объясняется не только их влиянием на внутриклеточные агенты, но и неантибактериальной (противовоспалительной или иммуномодулирующей) активностью. При этом проникновение макролидов внутрь клетки настолько выражено, что их внеклеточные концентрации могут оказываться недостаточными для подавления бактериемии, и при тяжелых пневмониях с высокой вероятностью бактериемии монотерапия макролидами не является оправданной. Азитромицин вызывает достоверное уменьшение секреции провоспалительных и повышение продукции противовоспалительных цитокинов, увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов, снижение активности глутатион-S-трансферазы, что позволяет предположить наличие у этого препарата антиоксидантных свойств. Азитромицин обладает постантибиотическим эффектом, под которым понимают стойкое подавление роста бактерий после ограниченного воздействия на них антимикробных средств. Во время фазы постантибиотического действия микроорганизмы становятся более чувствительными к повреждающему действию лейкоцитов.

Эффективность этого препарата помимо антибактериального эффекта определяется и возможностью влияния на выраженность воспаления дыхательных путей. Эти эффекты наиболее актуальны у пациентов с тяжелым ХОБЛ, имеющим частые инфекционные обострения заболевания в течение года. Роль хронической терапии макролидами у этих пациентов требует дополнительного изучения в крупных контролируемых исследованиях.

Литература

1. Дворецкий ЛИ. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей. *Позиции сохраняются.* РМЖ. 2004; 2: 83–7.
2. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H et al. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2012; 40: 485–94.
3. Min J, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators of Inflammation*. 2012; *Mediators Inflamm*. 2012: 649570. *Published online 2012 June 6.* doi: 10.1155/2012/649570.
4. Лукьянов СВ. Клиническая фармакология макролидов. *Cons. Med*. 2004; 10: 769–73.
5. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008; 3 (3): 331–50.
6. Mammen MJ, Setbi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 54–9.
7. Лукьянов СВ. Макролиды в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. *Cons. Med. Пульмонология (Прил)*. 2005; с. 3–7.
8. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55 (1): 10–21.
9. Blasi F, Damato S, Cosentini R et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672–76.
10. Muto C, Liu P, Chiba K et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of azithromycin extended release in Japanese patients with common respiratory tract infectious disease. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 165–74.
11. Смоленов ИВ, Красильникова АВ. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых. *Фарматека*. 2003; 13: 1–7.
12. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ* 2007; 29: 1224–38.
13. Белевский АС. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012.
14. Kim N, Jr Leeper KV. Epidemiology of chronic bronchitis and acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (2): 73–8.

15. Rosell A, Monso E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891–7.
16. Bach PB, Brown C, Gelfand SE et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134: 600–20.
17. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE et al. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–209.
18. Allegra L, Blasi F, De Bernardi B et al. Antibiotic treatment and baseline severity or disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2001; 14: 149–55.
19. Cbodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231–6.
20. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 32–8.
21. Contopoulos-Ioannidis DJ, Ioannidis JPA, Chew P, Law J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 691–703.
22. Schouenborg P, Gerdes N, Rasmussen HH et al. Azithromycin versus Pivampicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a single-blind, double-dummy, multicentre study. *J Inter Med Res* 2000; 28: 101–10.
23. Gomez J, Baños V, Simarro E et al. Estudio prospectivo y comparativo (1994–1998) sobre la ineficacia del tratamiento corto proë lactico con azitromicina en pacientes con EPOC evolucionada. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 379–83.
24. Pomares X, Montón C, Espasa M et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J of COPD* 2011; 6: 449–56.
25. Albert RK, Connert J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–98.
26. Berkhof F, Doornewaard-ten Hertog N, Uil S et al. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2013; 14: 125.
27. Утешев ДБ, Крылов ИА, Буюклинская ОВ. Азитромицин: респираторная специфика и уникальность. *Лечебное дело*. 2008; 1: 15–8.
28. Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006; 15 (2).
29. Фомина ИП, Ушкалова ЕА. Применение азитромицина для лечения внебольничных пневмоний у взрослых и детей. *Фарматека*. 2002; 11: 3–4.
30. Синопальников АИ, Зайцев АА. Азитромицин: ступенчатая терапия госпитализированных больных внебольничной пневмонией (клинико-экономические сопоставления). *Cons. Med*. 2011; 11: 10–4.
31. Asadi L, Sliqi W, Eurich D. Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (3): 371–80.
32. Шмелев Е.И. Острый бронхит. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2004; 3: 3–7.
33. Леценко И.В. Острый бронхит: современные проблемы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013; 3: 25–8.