

УДК 616.24:615.33

Б.С. АЛИМОВ¹, А.Ш. ЕМЕЛЬЖАНОВА², М.Б. РАХИМБАЕВА², А.Р. ДЖУМАБАЕВА³, Т.Б. ЦАЙ⁴

¹Городская поликлиника №17, г. Алматы,

²Центральная клиническая больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Алматы

³Медицинский центр «Мариям», г. Костанай,

⁴Клиника «Беласу», г. Шымкент

АЗИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Частой причиной обращения за медицинской помощью являются заболевания, связанные с инфекционными поражениями дыхательных путей. Азитромицин можно рекомендовать как один из оптимальных антибактериальных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей. Препарат обладает дополнительными иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами. Имеет значительные преимущества с точки зрения комплаентности (однократный приём, короткий курс лечения – 3-5 дней), большую клиническую доказательную базу. Обладает минимальными побочными эффектами.

Ключевые слова: азитромицин, инфекционное поражение дыхательных путей, антибактериальный препарат.

Наиболее частой причиной обращений за медицинской помощью во всём мире являются заболевания, связанные с инфекционным поражением дыхательных путей [1]. Наиболее неблагоприятными с точки зрения прогноза являются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), особенно внебольничная пневмония (ВП) и обострение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), летальность при которых растёт [2]. Другие инфекции дыхательных путей, такие как острый бронхит, обострение хронического необструктивного бронхита не имеют неблагоприятного прогноза, однако ввиду их широкой распространённости вызывают негативные социально-экономические последствия.

Выбор оптимального антибактериального препарата для конкретного пациента сложная задача. В условиях современного существования человека возникает необходимость приемлемых способов и методов лечения. Эти требования относятся к принимаемым современным человеком антибиотикам. Большую роль в этом играет чёткое следование критериям подбора оптимального антибактериального препарата. Это в свою очередь предусматривает знание вероятного возбудителя заболевания, эффективности, безопасности и дополнительных свойств лекарственных препаратов.

Этиологический фактор ИНДП представлен широким кругом возбудителей. При различных видах ИНДП микроорганизмы, вызывающие развитие заболевания, различны. Так, острый бронхит в большинстве своём вызван

вирусной инфекцией, и лишь не более чем в 10% случаев в этиологической структуре острого бронхита вероятно выявление бактериальной инфекции, при наличии у него гнойной мокроты или в случае затяжного течения острого бронхита. В этом случае антибактериальная терапия является обоснованной [3].

Обострения ХБ и ХОБЛ в 50% случаев требуют назначения антимикробных препаратов. Критериями их назначения является сочетание 2 или 3 признаков обострения: изменение характера мокроты (её гнойность), увеличение количества мокроты, усиление одышки, при обязательном гнойном характере мокроты [4]. Наличие того или иного возбудителя определяется степенью тяжести обострения [5]. Так, для обострения ХОБЛ легкой степени тяжести (ОФВ1>50%) наиболее характерными патогенами являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. Catarrhalis* и *C. Pneumonia* [6, 7, 8] Обострения средней степени тяжести (30%<ОФВ1>50%) имеют такой же спектр возбудителей при снижении роли *C. Pneumoniae*, *M. Pneumoniae* [8, 9, 10].

Флора при тяжёлых обострениях (ОФВ1<30%) или среднетяжёлых обострениях с наличием отягощающих факторов кардинально меняется. У таких пациентов вероятность выявления синегнойной палочки или энтеробактерий значительно возрастает [5, 7].

Антибактериальная терапия является абсолютно показанной при ВП. В 35-90%, по данным разных авторов, случаев ведущим возбудителем ВП является

Таблица 1 – Основные бактерии – возбудители острого бронхита

Возбудитель	Частота встречаемости	Клиническая картина
<i>B. pertussis</i> , <i>B. parapertussis</i>	В менее чем в 10% случаев	Чаще встречается у подростков, в юношеском возрасте. Начинается с лающего пароксизмального кашля. Лихорадка не выражена. Лейкоцитоз. Кашлевой синдром затяжной
<i>M. pneumoniae</i>		Часты миалгии, головная боль, немотивированная слабость. Постепенное начало с постепенным ростом температуры. Фарингит. Затяжной кашлевой синдром. Возможны вспышки в молодёжных коллективах
<i>C. pneumoniae</i>		Кашель нарастает постепенно и долго сохраняется. В предкашлевом периоде характерны охриплость голоса, першение в глотке за счёт ларингита и фарингита.
<i>H. influenzae</i>		Наличие гнойной мокроты
<i>S. pneumoniae</i>		Наличие гнойной мокроты
<i>M. catarrhalis</i>		Выраженный кашлевой синдром

Таблица 2 – Этиологическая характеристика обострения хронического бронхита и ХОБЛ

Возбудитель	Частота встречаемости	Комментарии
<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i>	22-52	Обострения любой степени тяжести
<i>S.pneumoniae</i>	15,5-20,4	Обострения любой степени тяжести
<i>M. catarrhalis</i>	8,3-12,6	Обострения легкой и средней степени тяжести. Выраженный кашлевой синдром
<i>M. pneumoniae</i>	6-9	Обострения легкой степени тяжести. Возможны миалгии
<i>Chlamidophila spp.</i>	5-7	Обострения легкой степени тяжести. Возможны симптомы фарингита и ларингита
Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas spp</i>	до 42,8 среди пациентов с тяжёлым обострением	Тяжёлое обострение ХОБЛ (ОФВ1 < 30%) Крайне тяжёлое течение ХОБЛ вне обострения, наличие бронхоэктазов, частые курсы антибактериальной терапии (более 4 раз в год), недавняя госпитализация в анамнезе. Требуется госпитализация

Таблица 3 – Возбудители внебольничной пневмонии

Возбудитель	Частота встречаемости	Клинические особенности
Не установлен	43,8-49,8	Причины: невозможность экспекторации, неправильно собранная мокрота, превышение максимального времени транспортировки в лабораторию. Большинство исследователей сходятся во мнении, что причиной бактериологически неидентифицированных пневмоний является <i>S.pneumoniae</i>
<i>S.pneumoniae</i>	19,3-25,9	В большинстве случаев – острое начало, выраженные гипертермия и интоксикация. Возможно вовлечение в процесс плевры. Течение заболевания может быть любой тяжести
<i>M. pneumoniae</i>	7,5-11,1	В 82% случаев в начальном периоде – миалгии, головная боль. Выраженная слабость. Постепенное повышение температуры тела. Отсутствие выраженной интоксикации. Эпидемиологический анамнез
<i>Chlamidophilaspp.</i>	8,9-9,5	Характерно поражение ротоглотки и гортани. Приступообразный кашель. Отсутствие выраженной интоксикации.
<i>H. influenzae</i>	3,3-4,0	Чаще встречается у пожилых людей и у пациентов, имеющих хронические заболевания (ХБ и ХОБЛ)
<i>Legionella spp.</i>	1,9-4,9	Течение тяжёлое. Выраженная интоксикация. Возможно наличие неврологической симптоматики. Нарушение функции печени. Диарея. Требуется госпитализация
<i>M. catarrhalis</i>	0,5-2,5	Постепенное начало, интоксикация невыраженная. Превалирует кашлевой синдром
<i>S. aureus</i>	0,2-1,4	Течение тяжёлое. У пациентов возможен иммунодефицит. Предшествующий грипп. Возможна деструкция легочной ткани. Требуется госпитализация
Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas spp.</i>	0.4-2,7	Течение тяжёлое. Асоциальные пациенты, пациенты, часто использующие антибиотики, пациенты с тяжёлой сопутствующей патологией респираторной системы (ХОБЛ, муковисцидоз, бронхоэктазы). Госпитализация
Другие	До 14,2	

S. pneumoniae [11] и его встречаемость не зависит от каких-либо факторов (состояние иммунитета, возраст, сезонность, наличие сопутствующей патологии).

В предположении другого этиологического возбудителя пневмонии оценка дополнительных факторов играет ключевую роль.

Следует отметить, что несмотря на многообразие возбудителей, способных вызвать ИНДП, основную роль играют не так уж много микроорганизмов (табл. 3). Это преимущественно 3 группы микроорганизмов:

1. Микроорганизмы с невысоким от природы уров-

нем резистентности к антибиотикам (*S.pneumoniae*, *H.Influenza*, *M. catarrhalis*), которые встречаются более чем в половине всех микробиологически диагностированных случаев.

2. Внутриклеточные возбудители (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L.p neumophila*) являются причиной 1/5 случаев ИНДП

3. Микроорганизмы, для которых сложен эмпирический подбор этиотропного препарата из-за высокой природной или приобретенной резистентности (синегнойная палочка, золотистый стафилококк, энтеробактерии, вирусы) [12].

Первые 2 группы возбудителей виновны в развитие подавляющего большинства ИНДП. В этом случае наиболее показанными антибактериальными препаратами являются современные макролиды [13]. В случае низкой вероятности наличия внутриклеточной флоры наиболее приемлемы в лечении полусинтетические пенициллины. Они сохраняют высокую активность против вероятных возбудителей ИНДП.

По данным исследования Alexander Project за 1998-2000 гг. резистентность к пенициллину среди изолятов *S. pneumoniae* составила в разные годы от 10,4 до 18,2%. При этом устойчивость *S. pneumoniae* ассоциировалась с резистентностью к другим группам antimicrobных препаратов (макролидам, тетрациклину, ко-тримоксазолу).

В некоторых азиатских странах уровень резистентности к макролидам составляет 80%, во Франции – 58%, в Испании 36,6% [14, 15]. В России количество резистентных штаммов не велико и рост уровня резистентности не отмечается [16]. В Казахстане таких масштабных работ не проводилось.

Макролиды в России показывают значительно большую эффективность в отношении пневмококка, чем в Европе, что в сочетании с их действием на внутриклеточную флору и высокой антимикробной активностью отдельных препаратов в отношении гемофильной палочки позволяет рекомендовать эту группу в качестве препаратов 1 линии для пациентов с острым бронхитом бактериальной этиологии, легких обострений ХОБЛ и ХБ и неосложнённой внебольничной пневмонии [17].

Азитромицин (зитролид) полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, единственный представитель подкласса 15-членных макролидов (азалидов), соответствует всем критериям оптимального антибактериального препарата для лечения ИНДП.

Антибактериальное действие азалидов, как, впрочем, и всех макролидов, бактериостатическое. Азитромицин за счёт создания высоких концентраций в тканях проявляет в отношении целого ряда возбудителей бактерицидный эффект [18] и демонстрирует более высокую активность по сравнению с другими макролидами [19] в отношении микроорганизмов, вызывающих ИНДП: *H. Influenza*, *M. Catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, и несколько меньшую в отношении *S. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *B. pertussis*. Кроме указанных микроорганизмов азитромицин действует на целый ряд микроорганизмов, способных поражать респираторный тракт: *S. pyogenes*, метициллин чувствительные штаммы *S. aureus*, *C. burnetii*, *M. Avium* [20, 21]. Уникально свойство его действия на некоторые штаммы семейства энтеробактерий (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.).

Особенностями фармакокинетики препарата является его низкая связываемость с белками плазмы, что позволяет препарату быстрее перемещаться из сосудистого русла в ткани, чему способствует ещё и высокая липофильность азитромицина. Всё это способствует тому, что концентрации азитромицина в тканях в десятки и сотни раз превышают сывороточные и поддерживаются на высоком уровне в течение 5-7 дней после его отмены.

Азитромицин хорошо проникает в эпителиоциты, макрофаги, фибробласты. Наибольшее накопление отмечается в фосфолипидном слое фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагах). Фагоциты, насыщенные азитромицином, транспортируют препарат в очаг инфекционного воспаления за счёт миграции под влиянием секретируемых бактериями хемотоксических факторов, создавая в нём концентрацию антибиотика выше, чем

в здоровых тканях. Степень концентрации препарата в тканях коррелирует с выраженностью воспалительного отёка. Высвобождение из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов происходит в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов. Такая направленная доставка имеет значение в случае инфекции в ограниченных локусах.

Безопасность применения. Все макролиды относятся к наименее токсичным антибиотикам [2]. Среди них азитромицин обладает наиболее высоким уровнем безопасности, так как имеет второй после спирамицина минимальный среди макролидов уровень метаболизма в печени. Это означает минимальную возможность межлекарственных взаимодействий и лекарственных поражений печени. Более 50% препарата выводится в неизменённом виде с желчью.

Важными дополнительными свойствами макролидов, в том числе и азитромицина, являются противовоспалительный, иммуномодулирующий и секретолитический эффекты [23, 24].

Обязательное условие эффективной антибактериальной терапии – чёткое следование пациента врачебным рекомендациям. На приверженность к терапии оказывают воздействия как субъективные факторы, так и объективные (кратность суточного приёма, продолжительность курса лечения, удобство использования лекарственной формы), учёт которых позволит снизить вероятность проблем комплаентности.

Одним из важных проблем комплаентности является суточный режим приёма [25]. Азитромицин имеет самый короткий среди антибактериальных препаратов период назначения (3-5 дней) и может считаться наиболее удобным препаратом для пациента. Учитывая спектр его применения, он наиболее удобен именно в амбулаторной практике.

Таким образом, учитывая широкий спектр действия азитромицина, наличие клинически значимых дополнительных свойств, преимущества с точки зрения комплаентности, большую клиническую доказательную базу можно рекомендовать азитромицин в качестве одного из наиболее оптимальных антибактериальных препаратов для лечения большинства вариантов внебольничных ИНДП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Arrollb., Kenealy T. Antibiotics for the common cold (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; Chichester, UK. John Wiley)
- 2 Loddenkemper R., Gibson G.J., Cibilleetol. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe, – 2003. – P. 34-43
- 3 Wenzel R.P., Fowler A.A. // NEJM. 2006. – Vol. 355. – P. 2125-2130
- 4 Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann Intern Med. 1987. – Vol. 106. – P. 196-204
- 5 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011
- 6 Blasi F., Legnani D., Lombardo V.M. et al. Clamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD // Eur Respir J. 1993. – Vol. 6. – P. 19-22
- 7 Eller J., Ede A. Schaberg T., Niedervan M.S. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function // Chest. 1998. – Vol. 113. – P. 1542-1548
- 8 (28) Mogulcos N, Karacurt S., Isalska B. et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmo-

nary disease and Chlamydia infection // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 349-53

9 Ball P., Harris J.M., Lawson D. et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis // *QJV.* – 1995. – Vol. 88. – P. 61-68

10 Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. The Changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Chest.* – 1997. – Vol. 112. – P. 21

11 Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns // *Eur Respir J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 20-27

12 Куценко М.А., Чучалин А.Г. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей и место азитромицина в их лечении // *Русский медицинский журнал.* – 2012. – № 6

13 Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 106 с.

14 Козлов П.С., Веселов А.В. Макролиды и кетолиды. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. – М., 2008. – С. 49-65

15 Schito G., Debbia E., Matchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander project // *J Antimicrob Chemother.* – 2000. – Vol. 46 (suppl 3). – P. 3-9

16 Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., и соавт. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг.: результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2010. – №12 (4). – С. 329-341

17 Решедько Г.К., Козлов П.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.И. Козлова. – М., 2007. – С. 32-47

18 Страчунский Л.С., Козлова С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, – 1998. – 304 с.

19 Bauernfeind A. In vitro activity of diritrimycin comparison with other new and established macrolides // *Antimicrob Chemother.* – 1993. – Vol. 31 (suppl). – P. 39-49

20 Keysary A., Itzhaki A., Rubinstein E. et al. The in vitro antirickettsial activity of macrolides // *J Antimicrob Chemother.* – 1996. – Vol. 38. – P. 727-731

21 Young L.S. Macrolides as antimycobacterial agents. In: *New macrolides, Asalides and Streptogramins in Clinical Practice* / Neu N.S., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.f. (Eds) / New York, etc. – 1995. – P. 121-129

22 Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес. – 2002. – 379 с.

23 Antibiotics and the lung/ Ed/ by M. Cazzola, F. Blasi, S. Ewig. *European Respiratory Monograph.* 2004. – Vol. 9. – P. 28

24 Equi A, Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M, Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial // *Lancet.* – 2002 – Vol. 360. – P. 978-984

25 Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S. et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance // *Arch Intern Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 1881-1884

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Б.С. АЛИМОВ¹, А.Ш. ЕМЕЛЬЖАНОВА², М.Б. РАХИМБАЕВА², А.Р. ДЖУМАБАЕВА³, Т.Б. ЦАЙ⁴

¹№17 Қалалық емхана, Алматы қ.,

²Қазақстан Республикасы Президенті істерін басқару медициналық орталығының Орталық клиникалық ауруханасы, Алматы қ.,

³«Мариям» медициналық орталығы, Қостанай қ.,

⁴«Беласу» клиникасы, Шымкент қ.

ТӨМЕНГІ ТЫНЫС ЖОЛДАРЫНЫҢ АУРУХАНАЛЫҚ ЕМЕС ИНФЕКЦИЯЛАРЫН ЕМДЕУДЕГІ АЗИТРОМИЦИН

Медициналық көмекке жүгінудің жиі себебі тыныс жолдарының инфекциялық зақымдануларымен байланысты аурулар болып табылады. Азитромицинді тыныс жолдары инфекцияларын емдеугі оңтайлы бактерияға қарсы дәрмектердің бірі ретінде ұсынуға болады. Ол бактерияға қарсы белсенділіктің кең спектріне ие, грам- және грамптеріс кокки мен таяқшалармен қатар, жасуша ішіндегі қоздырғыштар мен микробактериялар мен анаэробтардың кейбір түрлеріне әсер етеді. Оның әрекеті спектріне тыныс жолдары инфекцияларының жиі кездесетін қоздырғыштарының көбі кіреді. Дәрмек қосымша иммунмодульдеуші, қабынуға қарсы қасиеттерге ие. Комплаенттілік жағынан маңызды артықшылықтарға (бір рет қабылдау, емдеудің 3-5 күндік қысқа курсы), үлкен клиникалық дәлелдеу базасына ие. Минималды жанама әсерлерге ие.

S U M M A R Y

B.S. ALIMOV¹, A.S. YEMELZHANOVA², M.B. RAKHIMBAYEVA², A.R. DZHUMABAYEVA³, T.B. TSAI⁴

¹*Municipal polyclinic №17, Almaty c.,*

²*the Central clinical hospital of the medical center under the Department of Presidential Affairs of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.,*

³*«Mariyam» medical center, Kostanay c.,*

⁴*«Belasu» clinic, Shymkent c.*

AZITHROMYCIN IN TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS OF LOWER RESPIRATORY AIRWAY

Frequent causes of seeking medical advice are diseases connected with infectious damage of airway. Azithromycin can be recommended as one of the optimal antibacterial preparations in treatment of airway infections. It has a wide range of antibacterial activity, effecting both the gram-positive and gram-negative cocci and rods, and the intracellular causative agents and certain kinds of mycobacteria and anaerobic bacteria. The range of its activity includes the majority of causative agents of the most frequent airway infections. The preparation has supplementary immunomodulatory and anti-inflammatory effects. It possesses significant advantages from the compliance point of view (acute administration, short treatment course of 3-5 days), a big clinical evidentiary basis. It has minimal adverse effects.