

Антибактериальная терапия инфекционных поражений нижних дыхательных путей – место современных макролидов

Г.Л. Юренев, Т.В. Юренева-Тхоржевская

Обсуждается роль бактериальной инфекции в патогенезе хронического бронхита, ХОБЛ и пневмоний. Излагаются подходы к диагностике пневмоний и показания к госпитализации. Подробно рассмотрены вопросы антибактериальной терапии пневмоний и ХОБЛ и важная роль современных макролидов, в частности азитромицина.

Ключевые слова: хронический бронхит, ХОБЛ, пневмонии, антибактериальная терапия, макролиды, азитромицин.

Инфекции нижних дыхательных путей (НДП) занимают существенное место в структуре патологии органов дыхания ввиду высоких показателей заболеваемости, распространенности, в ряде случаев летальности, а также значительной нагрузки на бюджеты здравоохранения разных уровней.

Бактериальные патогены и хроническая обструктивная болезнь легких

Бактериальная инфекция является основным или важным этиологическим фактором при таких состояниях, как обострение хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также при пневмониях. При острых бронхитах (ОБ) ведущим этиологическим фактором является вирусная инфекция, не требующая назначения антибактериальных препаратов (АБП). Однако при затяжном течении ОБ или наличии гнойной мокроты (до 10% всех пациентов) вероятность наличия бактериальной флоры существенно повышается [1]. В то же время у больных ХБ и ХОБЛ установлено частое наличие бактериальной колонизации дыхательных путей (ДП) [2–4]. Это состояние характеризуется выделением возбудителей в клинически значимых концентрациях при отсутствии связанных с этим жалоб, физикальных и рентгенологических данных. Предполагается, что бактериальная колонизация формируется, когда нарушенные факторы защиты сдерживают размножение бактерий, но не могут осуществить их полную эрадикацию [2, 3]. Колонизации способствуют нарушения мукоцилиарного транспорта на фоне курения и обструкции ДП, что характерно для ХБ и ХОБЛ. При этом у пациентов наиболее часто выделяют такие бактерии, как *Haemophilus*

influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [3, 5–8]. Данные микроорганизмы колонизируют бронхиальный секрет и усиливают хроническое воспаление ДП, повреждая клетки эпителия, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов и нейтрофильную реакцию [3, 9]. При усилении воспалительного процесса в результате воздействия неблагоприятных факторов (охлаждение, респираторная вирусная инфекция, экспозиция большого количества атмосферных загрязнителей или раздражающих веществ – ирритантов) развивается клинически значимая ответная реакция организма пациента, проявляющаяся увеличением количества и гнойности бронхиального секрета, усилением бронхиальной обструкции, в ряде случаев интоксикацией, что свидетельствует о развитии обострения заболевания.

Бактериальные патогены и пневмонии

Высокую актуальность сохраняет в настоящее время и проблема пневмоний. В соответствии с современной классификацией пневмонии в зависимости от условий возникновения заболевания принято делить на внебольничные и нозокомиальные (госпитальные) [10]. Среди внебольничных пневмоний (ВП) выделяют аспирационные пневмонии, а среди госпитальных – вентилятор-ассоциированные пневмонии (развивающиеся у пациентов при проведении искусственной вентиляции легких). Отдельно также рассматривают случаи воспаления легких у больных с иммунодефицитными состояниями. Такие случаи могут встречаться как среди ВП, так и среди нозокомиальных пневмоний.

Такой подход связан с тем, что в каждом из упомянутых случаев заболевание, как правило, вызывается определенными группами микроорганизмов, и это определяет различие подходов к выбору антибактериальной терапии.

Внебольничные пневмонии встречаются наиболее часто в клинической практике. В зависимости от тяжести течения их условно подразделяют на три группы [11]:

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

Георгий Леонидович Юренев – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии.

Тамара Владимировна Юренева-Тхоржевская – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории пульмонологии.

1) пневмонии, не требующие госпитализации, – составляют 75–80% всех случаев, характеризуются сравнительно легким течением, что позволяет лечить больных амбулаторно;

2) пневмонии, требующие госпитализации пациентов в отделение общего профиля (терапевтическое или пульмонологическое), – встречаются примерно в 20% случаев. Более тяжелое течение заболевания может быть обусловлено как патогенностью возбудителя, так и наличием фоновых хронических заболеваний;

3) пневмонии, требующие госпитализации больных в отделение интенсивной терапии или реанимации, – составляют менее 5% случаев. Протекают наиболее тяжело, летальность достигает 40%.

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние дыхательные пути. Она может различаться в зависимости от возраста больных, наличия сопутствующей патологии и во многом определять тяжесть течения заболевания [10]. Наиболее типичными возбудителями пневмонии являются *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус). Данные микроорганизмы могут вызывать как пневмонию легкого течения, лечение которой возможно в амбулаторных условиях, так и пневмонию, требующую госпитализации пациента. При этом следует учитывать, что вирусные пневмонии встречаются преимущественно в осенне-зимнее время. У пациентов с тяжелой пневмонией, требующих пребывания в отделениях интенсивной терапии, возрастает роль *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* и др.) [10–14]. Легионеллезная инфекция встречается обычно в странах Средиземноморья, в других регионах с теплым климатом и достаточно редко на севере Европы [13]. Грамотрицательные бактерии чаще выявляются у курящих пациентов, пациентов с избыточной массой тела, пациентов с серьезным коморбидным фоном, особенно у иммунокомпрометированных лиц. Роль анаэробных микроорганизмов в генезе ВП невелика, но становится значительной при аспирационных пневмониях. Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной *S. pneumoniae* (12,3%), *Legionella spp.* (14,7%), *S. aureus* (31,8%) и *K. pneumoniae* (35,7%) [10].

Диагностика пневмоний и показания к госпитализации

Диагностика пневмоний основывается на сочетании характерных клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений.

Наиболее типичными клиническими симптомами пневмонии являются кашель с выделением мокроты, лихорадка с предшествующим ознобом, может быть одышка. При во-

влечении в патологический процесс плевральных листков возникает боль в грудной клетке. Общими проявлениями интоксикационно-воспалительного синдрома являются слабость, утомляемость, потливость, головная боль, реже артралгии и миалгии. При тяжелой пневмонии во время общего осмотра больного обращают на себя внимание тахипноэ и диффузный цианоз. При физикальном осмотре локально над очагом поражения определяются классические признаки синдрома уплотнения легочной ткани, выраженность которых зависит от объема воспалительного инфильтрата: притупленный или тупой перкуторный звук, усиление голосового дрожания и бронхофонии, жесткое или бронхиальное дыхание, влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы или крепитация. У части больных, особенно у лиц пожилого возраста, клиническая картина заболевания может быть стертой как в отношении жалоб, так и в отношении объективных признаков.

При рентгенографии органов грудной клетки выявляются очаги инфильтративных изменений или плотный гомогенный инфильтрат, распространяющийся на целую долю легкого. Интерстициальные или ретикулонодулярные изменения могут выявляться при пневмониях, вызванных атипичными возбудителями (микоплазмами, хламидиями). Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии позволило установить, что на самом деле в таких случаях изменения не ограничиваются интерстицием, а представлены множественными мелкими инфильтратами. При рентгенографии могут быть также выявлены плевральный выпот, абсцедирование, многодолевое или двустороннее поражение. Наиболее часто при ВП поражаются нижние доли легких. Однако локализация изменений в средней доле или верхних долях отнюдь не исключает этот диагноз.

Отсутствие рентгенологического подтверждения даже при наличии характерных жалоб и физикальных данных делает диагноз пневмонии неточным (неподтвержденным). Если при этом нет даже и локальных признаков уплотнения легочной ткани при пальпации, перкуссии и аускультации грудной клетки, то диагноз пневмонии маловероятен.

Рентгенологические изменения при пневмонии обычно не совпадают с клинической картиной и поэтому не могут служить критерием для прекращения антибактериальной терапии и выписки больного из стационара. Хотя, несомненно, при выписке должна быть зафиксирована положительная динамика рентгенологических признаков.

Показаниями к выполнению компьютерной томографии являются локализация процесса в области верхушки легкого, подозрение на увеличение лимфоузлов средостения (в том числе по данным рентгенографии), резкие изменения легочного рисунка (могут маскировать инфильтрацию), уменьшение доли легкого в объеме, подозрение на абсцедирование, неэффективность адекватной терапии АБП в течение 3 дней.

Критерии тяжести пневмонии

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<ul style="list-style-type: none"> Нарушение (спутанность) сознания у пациента Двустороннее поражение или вовлечение двух и более долей Лихорадка свыше 40°C или гипотермия менее 35°C Острая дыхательная недостаточность с тахипноэ свыше 30 в 1 мин Выраженная тахикардия (частота сердечных сокращений более 120 в 1 мин) Артериальная гипотония (в том числе вследствие инфекционно-токсического шока) с систолическим АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическим АД менее 60 мм рт. ст. Развитие осложнений – плеврит, абсцесс легкого, инфекционные метастазы (менингит, перикардит, артрит, внелегочный абсцесс и др.), сепсис Неэффективность амбулаторной терапии при адекватно выбранных АБП в течение 3 дней, особенно при увеличении размеров пневмонической инфильтрации 	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитоз свыше $20 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$ Гипоксемия и/или гиперкапния: <ul style="list-style-type: none"> – PaO_2 менее 60 мм рт. ст.; – PaCO_2 более 50 мм рт. ст.; – SpO_2 менее 90% Анемия с содержанием гемоглобина менее 90 г/л Гематокрит ниже 30% Метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,35$) вследствие полиорганной недостаточности Коагулопатия Острая почечная недостаточность: <ul style="list-style-type: none"> – анурия с диурезом менее 500 мл/сут; – креатинин более 180 мкмоль/л; – мочевины более 15 моль/л (азот мочевины свыше 7 ммоль/л)

Обозначения: АД – артериальное давление; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом, определяемое методом пульсоксиметрии; pH – pH крови.

В клиническом анализе крови при классическом течении пневмонии выявляются лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышенная СОЭ.

Результаты физикального и рентгенологического обследования позволяют установить синдромный диагноз пневмонии. Для нозологического диагноза необходима микробиологическая идентификация возбудителя. Однако из-за ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования этиологию пневмонии можно выявить только в 40–75% случаев [10–12]. В связи с этим важная роль в выборе этиотропного лечения отводится эмпирическим подходам.

Среди **критериев тяжести пневмонии** выделяют клинические и лабораторные признаки, представленные в таблице (пневмония расценивается как тяжелая при наличии хотя бы одного критерия) [10–12].

Большая часть больных пневмонией может лечиться амбулаторно. Госпитализация осуществляется по показаниям.

Прямыми показаниями к госпитализации (когда помещение больного в стационар обязательно) являются [10–12]:

- выявление у больного любого из критериев тяжести пневмонии;
- возраст пациента старше 70 лет;
- аспирация как причина пневмонии – можно заподозрить при нарушениях у пациента сознания, нарушениях акта глотания (дисфагии), указаниях на рвоту в недавнем анамнезе;
- социальные проблемы, затрудняющие адекватное лечение и уход на дому;
- наличие хронического инвалидизирующего заболевания (включая ХОБЛ, бронхоэктатическую болезнь, хроническую недостаточность сердечной деятельности, печени,

почек, сахарный диабет, хронический алкоголизм и наркоманию, злокачественные новообразования, СПИД и другие иммунодефицитные состояния).

К **относительным показаниям к госпитализации** (когда помещение пациента в стационар не обязательно, но предпочтительно) относятся:

- возраст старше 60 лет;
- наличие хронического сопутствующего заболевания, которое не является инвалидизирующим, но может повлиять на прогноз пневмонии.

Антибактериальная терапия пневмоний

При назначении эмпирической антибактериальной терапии пациентам с ВП учитывают возможный спектр возбудителей и их вероятную чувствительность к антибиотикам. Например, в клиническом руководстве для врачей, подготовленном совместно экспертами Американского торакального общества и Американского общества специалистов по инфекционным заболеваниям, предлагается следующий алгоритм действий [11] (адаптировано с учетом резистентности возбудителей к антибиотикам в Российской Федерации).

I. При лечении пневмонии, не требующей госпитализации пациента:

А. Ранее здоровые лица, без сопутствующих заболеваний и факторов риска пневмококковой инфекции, устойчивой к антибиотикам:

- рекомендованы макролиды** (азитромицин, кларитромицин) (уровень доказательности I).

Б. Наличие сопутствующих хронических заболеваний со стороны органов кровообращения, легких, печени, почек или сахарного диабета, алкоголизма, злокачественных новообразований, нарушений иммунного статуса (включая прием системных глюкокортикостероидов, цитостатиков или иммунодепрессантов); прием АБП в течение послед-

них 3 мес и другие факторы риска резистентности возбудителей к антибиотикам:

- рекомендованы респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин) (уровень доказательности I)

или

- сочетание упомянутых выше макролидов с β -лактамами антибиотиками (высокие дозировки полусинтетических пенициллинов, например, амоксициллин по 1 г 3 раза в день или амоксициллин с клавулановой кислотой по 2 г 2 раза в день; или цефалоспорины II поколения – цефуроксим по 500 мг 2 раза в день; или III поколения – цефотаксим или цефтриаксон) (уровень доказательности I).

II. При лечении пневмонии в стационаре общего профиля:

- рекомендации в целом повторяют предыдущие: респираторные фторхинолоны или сочетание макролидов (азитромицин, кларитромицин) с β -лактамами (уровень доказательности I для обоих вариантов). Различие заключается лишь в том, что в качестве β -лактама компонента терапии в первую очередь рассматриваются цефалоспорины III поколения, которые по показаниям могут быть заменены на карбапенемы (например, эртапенем). Использование фторхинолонов является методом выбора у пациентов, страдающих аллергией на β -лактамы антибиотиков.

III. При лечении пневмонии в отделении интенсивной терапии или реанимации:

- **рекомендовано сочетание β -лактамов** (цефотаксим, или цефтриаксон, или ампициллин/сульбактам) с респираторными фторхинолонами (уровень доказательности I) либо с азитромицином (уровень доказательности II). При аллергии на пенициллины респираторные фторхинолоны сочетают с монобактамами (азтреонам);
- при синегнойной инфекции (*P. aeruginosa*) используют сочетание антипневмококковых и антисинегнойных β -лактамов из числа пенициллинов, цефалоспоринов или карбапенемов (пиперациллин/тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем) плюс ципрофлоксацин (фторхинолон II поколения) или левофлоксацин (III поколения). **Либо вместо фторхинолонов в дополнение к β -лактамам идет комбинация азитромицина и аминогликозида.** Либо аминогликозид просто добавляется к сочетанию β -лактама с фторхинолоном. При аллергии на пенициллин β -лактама может быть заменен на монобактам (азтреонам);
- при ВП, вызванной метициллинорезистентным *S. aureus*, к терапии добавляют препарат из группы гликопептидов (ванкомицин) или оксазолидинонов (линезолид).

Таким образом, при лечении и вторичной профилактики ВП, как и других воспалительных заболеваний органов дыхания, важная роль принадлежит антибиотикам из группы макролидов – азитромицину и кларитромицину. Эти

препараты используются в клинической практике с начала 1990-х годов, однако они по сей день сохраняют свою высокую эффективность. Кроме того, за время использования данных лекарственных средств были открыты дополнительные важные фармакологические их свойства, при том что за этот период никакие другие макролиды не были внедрены в клиническую практику. Поэтому до настоящего времени азитромицин и кларитромицин принято называть “новыми макролидами”. Эти антибиотики эффективны в отношении грамположительной флоры и атипичных возбудителей. Среди грамотрицательных микроорганизмов они подавляют *H. influenzae* (особенно азитромицин, так как этот препарат обладает наивысшей активностью по отношению к гемофильной палочке) и *M. catarrhalis*. Помимо антибиотического действия новые макролиды обладают также противовоспалительными, иммуномодулирующими и антисекреторными эффектами. Показано, что этим в первую очередь они обязаны своей химической структуре: наличию 15-членного кольца у азитромицина и 14-членного – у кларитромицина. Подобного рода активность отсутствует у макролидов с 16-членным кольцом (спирамицин, джозамицин и мидекамицин) [3, 15].

Закономерным следствием воспалительного процесса в бронхиальном дереве является гиперсекреция слизи бокаловидными клетками эпителия и железами подслизистого слоя бронхов. Данный процесс опосредуется медиаторами воспаления, выделяющимися из эффекторных клеток (нейтрофильная эластаза), свободными радикалами (активные формы кислорода и гидроперекиси), повышенной холинергической активностью. Поскольку гиперсекреция сочетается с развитием у пациентов мукоцилиарной недостаточности, это ведет к обтурации слизию мелких бронхов [16, 17]. Азитромицин способен сдерживать процесс гиперсекреции слизи и уменьшать выраженность нейтрофильного воспаления [18–20]. Подобно нестероидным противовоспалительным препаратам, азитромицин может ингибировать образование эйкозаноидов (лейкотриенов, простагландинов), синтезируемых из арахидоновой кислоты при участии циклооксигеназы. Кроме того, азитромицин в состоянии подавлять высвобождение самой арахидоновой кислоты [21].

Одним из преимуществ азитромицина в сравнении с другими макролидами является его слабое влияние на ферментные системы цитохрома P450 и в связи с этим низкий уровень лекарственного взаимодействия и влияния на метаболизм других лекарственных средств [22–24]. Другое преимущество связано с уникальной способностью этого препарата проникать и накапливаться в периферических тканях. Особенность фармакокинетики азитромицина состоит в низком уровне связывания с белками плазмы (7–51%), что позволяет ему быстрее перемещаться из сосудистого русла в ткани. Этому также способствует его высокая липофильность. Всё это ведет к тому, что концен-

трации азитромицина в тканях в десятки и сотни раз превышают сывороточные (например, в слизистой оболочке бронхов – до 240 раз, а в жидкости альвеолярного эпителия – до 80 раз) и поддерживаются на высоком уровне в течение 5–7 дней после его отмены [8]. Данное свойство обеспечивает эффективную доставку азитромицина к очагу инфекционного воспаления [23, 25–27]. Несмотря на то что макролиды являются бактериостатическими антибиотиками, высокая тканевая концентрация Сумамеда (азитромицина) позволяет ему оказывать бактерицидное действие в отношении многих инфекционных возбудителей, вызывающих поражение НДП, включая *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* [8, 28].

Фармакокинетические свойства Сумамеда (азитромицина) позволяют удобно его дозировать как при приеме внутрь, так и при использовании внутривенных инфузий. В обоих случаях однократное в сутки применение удобно для медицинского персонала и повышает приверженность к терапии самих пациентов.

Антибактериальная терапия ХОБЛ

В недавно опубликованном обзоре литературы С.Н. Авдеева были проанализированы результаты нескольких клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения макролидов, в частности азитромицина, у больных ХОБЛ [3]. Исследования различались по дизайну (рандомизированные контролируемые и проспективные открытые), количеству больных (от 22 до 1142) и режиму приема антибиотиков (азитромицин по 500 мг 3 дня подряд еженедельно, или каждые 3 нед, или каждый месяц на протяжении от 6 мес до 3 лет; или азитромицин по 250 мг ежедневно на протяжении 1 года). При этом были обнаружены следующие статистически значимые положительные эффекты терапии: уменьшение числа и длительности обострений; уменьшение количества госпитализаций (не во всех исследованиях); увеличение времени до очередного обострения и очередной госпитализации; уменьшение количества незапланированных визитов пациентов к врачу; уменьшение количества необходимых курсов антибиотиков и системных глюкокортикостероидов для лечения обострений; повышение качества жизни, связанного со здоровьем, – снижение общего балла по шкале респираторного вопросника клиники святого Георгия (не во всех исследованиях). Однако не было отмечено влияния макролидов на динамику функциональных показателей (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), состав бактериальной флоры и содержание биомаркеров в мокроте (интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), миелопероксидазы) и в сыворотке крови (С-реактивный белок, ИЛ-6). В целом был продемонстрирован хороший профиль безопасности азитромицина. Нежелательные явления зарегистрированы в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, при ежедневном применении азитромицина в течение года была показана возможность развития у пациен-

тов ототоксического эффекта с увеличением частоты случаев снижения слуха (по данным аудиографии). В других исследованиях приводятся данные о вероятности кардиотоксического действия (нарушения внутрисердечной проводимости у макролидных антибактериальных препаратов). Частота и тяжесть упомянутых побочных эффектов зависят от выбора макролидного препарата, его дозы и длительности терапии. Наиболее благоприятным профилем безопасности обладает азитромицин.

Е. Donath et al., используя базы данных Медлайн (Medline) и Кокрановского сотрудничества (Cochrane Library), отобрали 6 рандомизированных контролируемых исследований (общее число пациентов – 1677), проведенных за последние 10 лет, и выполнили метаанализ. Было показано, что профилактическое использование макролидов (азитромицина, кларитромицина и эритромицина) пациентами с ХОБЛ в сравнении с приемом плацебо снижает относительный риск обострения на 37% (отношение шансов (ОШ) 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,87; $p = 0,005$). При этом риск госпитализации уменьшается на 21% (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,69–0,90; $p = 0,01$), а риск развития по крайней мере одного обострения – на 68% (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,21–0,54; $p = 0,001$) [15].

Одной из причин персистенции микроорганизмов в НДП и неудач антибактериальной терапии является формирование бактериальных биопленок, представляющих собой сообщества клеток, которые адгезированы на субстрате и имеют сложную систему регуляции физиологических процессов, основанную на межклеточной коммуникации [29–32].

Полученные в экспериментальных исследованиях данные позволяют предположить, что новые макролиды обладают уникальными свойствами, обеспечивающими их эффективность при инфекциях, связанных с биопленками, поскольку способны тормозить их формирование [33]. Среди более чем 20 исследованных антимикробных препаратов только у азитромицина и в меньшей степени у кларитромицина была отмечена способность в субингибирующих концентрациях нарушать образование биопленки штаммами *P. aeruginosa* [34]. Такая же способность азитромицина была продемонстрирована в отношении штаммов *H. influenzae*, как чувствительных, так и резистентных к азитромицину. Субингибирующие концентрации азитромицина значительно уменьшали биомассу и максимальную толщину как формирующихся, так и устойчивых биопленок *H. influenzae*. При этом гентамицин такого эффекта не оказывал [35].

Заключение

В лечении инфекционного поражения НДП как при пневмонии, так и при ХОБЛ важное место занимают макролидные антибиотики, эффективно подавляющие актуальный для органов дыхания спектр флоры, включая грамположительные (пневмококк) и грамотрицательные

(геофильная палочка, моракселла) бактерии, а также атипичные внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, легионеллы). Это позволяет использовать макролиды в качестве лекарственных средств первого выбора при лечении ВП (в качестве монотерапии или в сочетании с β -лактамами антибиотиками) и обострений ХОБЛ. Современные макролиды обладают важными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, способны нарушать формирование, уменьшать массу и толщину уже устойчивых биопленок ряда возбудителей. Преимуществами азитромицина являются более высокая (в сравнении с другими макролидами) активность в отношении упомянутых выше грамотрицательных возбудителей, длительно сохраняющаяся высокая тканевая концентрация в инфицированной ткани, удобный режим дозирования 1 раз в сутки, значительная широта терапевтического эффекта и низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Показан хороший профиль безопасности при лечении азитромицином с ограниченным количеством возможных нежелательных явлений. В ряде крупных исследований было продемонстрировано, что длительная терапия азитромицином может быть использована для контроля над воспалением при ХОБЛ, благодаря чему уменьшается число, периодичность, длительность и тяжесть обострений ХОБЛ, снижается риск госпитализации пациентов и повышается качество их жизни. Важно подчеркнуть, что в большинстве клинических исследований применялся оригинальный азитромицин. Для оценки эффективности и безопасности его генерических аналогов необходимо выполнение специальных исследований на биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность.

Список литературы

1. Wenzel R.P., Fowler A.A. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. № 20. P. 2125.
2. Gump D.W. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1976. V. 113. № 4. P. 465.
3. Авдеев С.Н. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. № 4. С. 6.
4. Wilson R. // Eur. Respir. J. 1999. V. 13. № 2. P. 233.
5. Sethi S., Murphy T.F. // Clin. Microb. Rev. 2001. V. 14. № 2. P. 336.
6. Blasi F. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. № 1. P. 171.
7. Blasi F. et al. // Thorax. 2002. V. 57. № 8. P. 672.
8. Куценко М.А., Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2012. Т. 20. № 6. С. 272.
9. Murphy T.F. et al. // J. Infect. Dis. 1999. V. 180. № 2. P. 404.
10. Синопальников А.И. // Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. В 2-х т. М., 2007. Т. 1. С. 474.
11. Mandell L.A. et al. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2007. V. 44. Suppl. 2. P. S27.
12. Авдеев С.Н. // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 2. С. 11.
13. Woodhead M. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. Suppl. P. 20s.
14. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Трудная пневмония: Пособие для врачей. М., 2010.
15. Donath E. et al. // Respir. Med. 2013. V. 107. № 9. P. 1385.
16. Hogg J.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. № 5. P. 454.
17. Rogers D.F., Barnes P.J. // Ann. Med. 2006. V. 38. № 2. P. 116.
18. Shimizu T., Shimizu S. // Mediators Inflamm. 2012. V. 2012. P. 265714.
19. Murphy D.M. et al. // Thorax. 2007. V. 62. № 9. P. 834.
20. Vanaudenaerde B.M. et al. // Am. J. Transplant. 2007. V. 7. № 1. P. 76.
21. Banjanac M. et al. // Pharmacol. Res. 2012. V. 66. № 4. P. 357.
22. Fleet J.L. et al. // BMJ Open. 2013. V. 3. № 7. P. pii: e002857.
23. Wilms E.B. et al. // // Pediatr. Pulmonol. 2012. V. 47. № 7. V. 658.
24. Szalek E. et al. // Pharmacol. Rep. 2012. V. 64. № 6. P. 1554.
25. Matzneller P. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. V. 57. № 4. P. 1736.
26. Rapp R.P. // Ann. Pharmacother. 1998. V. 32. № 7–8. P. 785.
27. Amsden G.W. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. V. 18. Suppl. 1. P. s11.
28. Странчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. М., 2002.
29. Roberts M. E., Stewart P.S. // Microbiology. 2005. V. 151. P. 75.
30. Гостев В.В., Сидоренко С.В. // Журн. инфектол. 2010. Т. 2. № 3. С. 4.
31. Costerton J.W. The Biofilm Primer. Berlin, 2007. V. 1.
32. Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy / Ed. by J.L. Pace et al. N.Y., 2006.
33. Mitsuya Y. et al. // J. Infect. Chemother. 2000. V. 6. № 1. P. 45.
34. Moskowitz S.M. et al. // J. Clin. Microbiol. 2004. V. 42. P. 1915.
35. Starner T.D. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2008. V. 52. № 1. P. 137. ●

Статья подготовлена при поддержке ООО "Тева" Россия, Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-23-35/36



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51