

Антибиотики-макролиды в пульмонологической практике

В.Е. Ноников

Эпидемиологическая ситуация на рубеже XX–XXI веков характеризуется увеличивающейся значимостью внутриклеточных возбудителей бронхолегочных инфекций, нарастанием резистентности микроорганизмов к широко применяемым антибактериальным средствам, распространенной сенситизацией населения к производным пенициллина и сульфониламидам.

Первый из макролидов – эритромицин – был создан в 1952 г., однако второе рождение этих антибиотиков состоялось в 1980-е годы, после драматической первой вспышки легионеллезной пневмонии, сопровождавшейся 30% летальностью. Было быстро установлено, что макролиды являются оптимальными препаратами для лечения инфекций, вызываемых внутриклеточными инфекционными агентами: легионеллой, микоплазмой, хламидиями. Исследовательскими центрами фарминдустрии был создан ряд новых препаратов для перорального и парентерального применения, различающихся по показателям фармакокинетики и фармакодинамики.

Свойства макролидов

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце выделяют 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) макролиды. Азитромицин относится к подклассу азалидов, потому что один атом углерода в его кольце заменен атомом азота. Структурные особенности отдельных

препаратов определяют различия в фармакокинетических характеристиках, переносимости, возможности лекарственных взаимодействий, а также некоторые особенности антимикробной активности.

Макролиды хорошо подавляют грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы и внутриклеточные агенты.

Спектр действия макролидов

Грамположительная флора:

Streptococcus pneumoniae;
Streptococcus pyogenes;
Staphylococcus aureus;
Staphylococcus spp. коагулазонегативные.

Грамотрицательная флора:

Moraxella catarrhalis;
Haemophilus influenzae;
Haemophilus parainfluenzae;
Bordetella pertussis.

Внутриклеточные агенты:

Chlamydia pneumoniae;
Mycoplasma pneumoniae;
Legionella pneumophila;
Ureaplasma urealyticum.

Азитромицин и кларитромицин более активны в отношении гемофильных палочек по сравнению с другими макролидами. Кроме описанного спектра действия, кларитромицин может подавлять и микобактерии.

Если учесть, что в этиологической структуре внебольничных пневмоний лидирующие позиции занимают пневмококки, гемофильные палочки, микоплазма, хламидии, а обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как правило, вызваны пневмококками, гемофильными па-

лочками, моракселлой (реже микоплазмой и хламидиями), то ясно, что макролиды нередко становятся предпочтительными антибиотиками для лечения пульмонологических больных. К недостаткам макролидов можно отнести сравнительно малую активность в отношении гемофильных палочек и моракселлы (более активны кларитромицин и азитромицин) и возможность развития резистентности.

Преимущества макролидов для лечения легочных больных определяются не только спектром действия, но и тем, что эти препараты создают высокие концентрации в тканях легких (табл. 1): концентрации азитромицина и кларитромицина в легочной паренхиме в 8–20 раз, а в альвеолярных макрофагах в 800 раз выше, чем в сыворотке крови.

Особенностью фармакодинамики макролидов является длительный постантибиотический эффект (у азитромицина – до 90 ч), когда при использовании антибиотика в ингибирующих концентрациях антибактериальное действие продолжается после его отмены. Наличие постантибиотического эффекта позволяет сократить продолжительность антибактериального лечения.

В Российской Федерации разрешены к медицинскому применению многие макролиды, которые при пероральном применении назначаются в различных дозах и с различными интервалами введения (табл. 2). Эритромицин применяется каждые 6 ч, джозамицин, мидекамицин и спирамицин – каждые 8 ч, кларитромицин и

Таблица 1. Концентрации некоторых макролидов в различных средах организма

Макролид	Концентрация препаратов, мг/л		
	плазма	легочная паренхима	альвеолярные макрофаги
Азитромицин	0,5	4,0	450,0
Кларитромицин	2,51	54,3	1996,0
Рокситромицин	5,6	2,12	?
Эритромицин	3,08	4,71	39,0

Владимир Евгеньевич Ноников – профессор, зав. пульмонологическим отделением Центральной клинической больницы Медицинского центра УД Президента Российской Федерации, главный пульмонолог МЦ УД Президента РФ.

Таблица 2. Дозирование пероральных макролидов

Препарат	Разовая доза, мг	Интервал введения, ч	Суточная доза, мг
Азитромицин*	250–500	24	250–500
Джозамицин	500	8	1500
Кларитромицин	250–500	12	500–1000
Клацид СР	500–1000	24	500–1000
Мидекамицин	400	8	1200
Рокситромицин	150	12	300
Спирамицин	1,5–3,0 млн. МЕ	8–12	4,5–9,0 млн. МЕ
Эритромицин	400–500	6	1600–2000

* В 1-й день лечения назначают 500 мг азитромицина.

рокситромицин – каждые 12 ч, а азитромицин и Клацид СР – 1 раз в сутки. Естественно, что препараты, применяемые один-два раза в сутки, характеризуются лучшим комплайнсом.

Сравнительно новая форма кларитромицина – Клацид СР – метаболизируется в печени, образуя метаболит с антибактериальной активностью – 14-гидрокси-кларитромицин. In vivo Клацид СР и его метаболит действуют синергически, что значительно (в 2–4 раза) повышает активность препарата против пневмококков, стрептококков, гемофильных палочек. Кроме собственно антибактериального эффекта Клацид СР, снижая уровни воспалительных цитокинов (интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухолей), оказывает противовоспалительное действие, уменьшает отек слизистой бронхального дерева, препятствует адгезии бактерий, снижает объем мокроты и улучшает ее реологические свойства.

Помимо пероральных макролидов в нашей стране применяются и лекарственные формы эритромицина, спирамицина, кларитромицина и азитромицина для парентерального (внутривенного) введения. При внутривенном

использовании макролидов разовые и суточные дозы соответствуют дозам при пероральном приеме.

Аллергическая сенсibilизация к макролидам сравнительно редка. Среди побочных эффектов преобладают желудочно-кишечные проявления, часть из которых обусловлена способностью макролидов усиливать моторику кишечника. Побочные эффекты более часты при использовании эритромицина. Немаловажно, что макролиды относятся к антибиотикам, безопасным для плода, и могут назначаться при беременности.

Анализ литературных данных показывает, что в странах Западной и Южной Европы широкое применение макролидов привело к росту резистентности к ним пневмококков (до 30% штаммов), тогда как в нашей стране эти показатели по различным оценкам не превышают 4–8%.

Пневмонии

В прошлом эритромицин применялся для лечения пневмоний в качестве альтернативного препарата при непереносимости пенициллинов. С 1980-х годов этиологическая струк-

тура внебольничных пневмоний изменилась: наиболее частыми возбудителями стали пневмококки, гемофильные палочки, микоплазма и хламидии (хотя частота пневмоний, вызываемых внутриклеточными агентами, варьирует в зависимости от эпидемиологической ситуации). Легионеллезные пневмонии относительно редки, но отличаются высокой (до 25%) летальностью. Значительный рост частоты пневмоний, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, привел ко второму рождению макролидов, наиболее эффективно подавляющих эти ранее неактуальные или неизвестные агенты.

Появилось понятие **“атипичные” пневмонии**, под которым понимают пневмонии, протекающие не так, как типичные пневмококковые. Существенно, что пневмонии, именуемые “атипичными”, вызываются внутриклеточными агентами: вирусами, микоплазмой (50% всех случаев), хламидиями, легионеллой. Краткие отличия “атипичных” пневмоний приведены в табл. 3. Инфекция часто передается от человека к человеку (в последние годы нам пришлось наблюдать несколько вспышек микоплазменных и хламидийных пневмоний в семьях и на работе). Заболевание обычно начинается с продромального периода, протекающего по типу ларинготрахеита. Лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево обычно не отмечаются. Кашель, как правило, сухой или с отделением скудной слизистой мокроты, иногда коклюшеподобный. Бактериологические исследования неинформативны. На рентгенограммах легких чаще, чем обычно при пневмониях, отмечаются интерстициальные измене-

Таблица 3. Сравнительные признаки типичных и “атипичных” пневмоний (по Н. Zackon, 2000)

Признаки	Характер пневмонии	
	типичная	“атипичная”
Клиническая картина	Острое начало, продуктивный кашель, часто плевральная боль	Обычен продромальный период, кашель часто сухой, плевральная боль редка
Рентгенологические данные	Обычно один фокус	Один или несколько фокусов, интерстициальные изменения
Бактериологическое исследование мокроты	Часто определяется возбудитель	Нет результатов
Посев крови	Часто положителен	Нет результатов, но доказательны серологические тесты
Лейкоцитоз	$>10 \times 10^9/\text{л}$	$<10 \times 10^9/\text{л}$
Палочкоядерный сдвиг	$>10\%$	$<10\%$
β -лактамы	Эффективны	Неэффективны
Патогенез	Аспирационный путь	Ингаляционный путь
Передача от человека человеку	Нет	Часто

ния, иногда сочетающиеся с лимфаденопатией средостения. Окончательный диагноз возможен путем серологического исследования парных сывороток (с интервалом в 2 нед). Существует экспресс-диагностика болезни «легионеров» методом определения антигена легионеллы в моче, но в нашей стране это исследование пока не получило широкого распространения.

При установлении диагноза пневмонии врач должен принять решение о назначении антибактериальной терапии. Выбор антибиотика первого ряда практически всегда является эмпирическим, при этом важны знания, практический опыт врача и правильная оценка клинической ситуации. Так, если пневмония аспирационная, антибиотик должен быть ориентирован на анаэробы и грамотрицательную флору. Если внебольничная пневмония развилась у молодого пациента, то вероятные возбудители – пневмококки, микоплазма и хламидии, и препаратом выбора могут быть макролиды. Если пневмония развилась на фоне хронического бронхита, следует предполагать наличие пневмококка или гемофильной палочки. Крайне важно, чтобы врач точно знал спектр действия антибиотиков, аллергологический анамнез больного, эпидемиологическую ситуацию, региональные особенности резистентности микроорганизмов.

Современные программы лечения пневмоний легкого течения предусматривают возможность перорального назначения макролидов или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин). Если пациент госпитализируется по поводу пневмонии средней тяжести или тяжелого течения, то часто практикуется дезэскалационная терапия, когда назначают сочетание антибиотиков – обычно β-лактама (аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) с макролидом (исходя из возможности легионеллезной или хламидийной инфекции). После уточнения этиологического диагноза один из препаратов отменяется. При тяжелом течении пневмонии антибиотики применяют внутривенно.

Следует считаться с затратами на антибактериальную терапию, которые могут быть весьма значительными. В последние годы успешно применя-

ется так называемая **ступенчатая терапия**. При использовании этой методики лечение начинается с внутривенного применения антибиотика. По достижении клинического эффекта (обычно через 2–3 дня), когда состояние больного улучшилось, нормализовалась или снизилась температура тела, уменьшился лейкоцитоз, возможен переход на пероральное применение антибиотиков, если предполагается хорошая всасываемость. Ступенчатая терапия отличается высокой эффективностью и меньшей стоимостью – не только вследствие различия цен на парентеральные и пероральные препараты, но и за счет уменьшения расхода шприцев, инфузионных систем, стерильных растворов. Такая терапия легче переносится пациентами и реже сопровождается побочными эффектами. В схемах ступенчатой терапии нередко используются два препарата, причем для перорального этапа лечения нередко (особенно в США) применяют кларитромицин. Предпочтительной, однако, представляется монотерапия в ступенчатом режиме, поскольку при таком лечении оценка эффективности и переносимости парентерального препарата позволяет прогнозировать успех перорального этапа.

При внутрибольничных пневмониях основными возбудителями являются энтеробактерии и резистентные стафилококки, и макролиды, соответственно, применяются реже.

Инфекции бронхов

Острый бронхит чаще всего вызывают вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы и коронавирусы. Пока не существует универсальных противовирусных препаратов, такие бронхиты обычно лечат симптоматически. Антибактериальная терапия эффективна против таких возбудителей острых бронхитов, как микоплазма, хламидии, пневмококки, гемофильные палочки, моракселла. Применяют доксициклин (не назначается лицам моложе 17 лет и беременным), макролиды, респираторные фторхинолоны.

Наиболее частыми агентами, вызывающими **обострение ХОБЛ**, являются пневмококки, гемофильные палочки, моракселла, микоплазма, хламидии, вирусы (каждым из этих внутриклеточ-

ных агентов обусловлено до 10% обострений ХОБЛ). Показаниями для назначения антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ служат признанные во всем мире критерии: увеличение количества отделяемой мокроты и/или появление гнойной мокроты и усиление одышки. В амбулаторной практике оптимальным будет пероральный антибиотик, с наибольшей вероятностью подавляющий инфекционный агент. Это могут быть β-лактамы антибиотиков, но спектр их активности не распространяется на внутриклеточные агенты. Поэтому предпочтительны макролиды, подавляющие гемофильные палочки (кларитромицин, азитромицин), или фторхинолоны.

Воспалительная концепция **бронхиальной астмы** (БА) отражает возможность участия инфекции в патогенезе заболевания. Лечение инфекционно-зависимой БА проводится по общепринятой программе в зависимости от тяжести с использованием противовоспалительных средств и бронхорасширяющих препаратов. Обострению инфекционно-зависимой БА обычно предшествует инфекционный эпизод в виде острой респираторной инфекции, острого бронхита, обострения хронического бронхита или пневмонии. Это и определяет целесообразность применения антибактериальной терапии наряду с повышением дозировок ингаляционных бронхолитиков, применением системных глюкокортикостероидов и т.д. При БА не используются наиболее аллергенные антибиотики – пенициллины, а если есть указание на сенсибилизацию к ним, следует настороженно относиться ко всем β-лактамам антибиотикам. В генезе БА в последнее время стали обоснованно подозревать хламидийную инфекцию, поэтому предпочтительно при обострениях инфекционно-зависимой БА использовать доксициклин (если ранее его нечасто назначали пациенту), макролиды, фторхинолоны.

Приведенные данные и собственный многолетний опыт свидетельствуют о том, что в настоящее время антибиотики-макролиды занимают одну из основных позиций в лечении бронхолегочных инфекций. ●

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru