

Н.Б. ЛАЗАРЕВА, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней,
ГБОУ ВПО МГПУ им. И.М. Сеченова

СОВРЕМЕННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ:

ФОКУС НА МАКРОЛИДЫ

Включение макролидов в состав комбинированной терапии пневмонии определяется необходимостью полного перекрытия спектра наиболее вероятных возбудителей заболевания. Макролиды способны также улучшать хемотактическую и фагоцитарную способности макрофагов, помогать избавлению от апоптотического материала дыхательных путей и, таким образом, уменьшать воспаление. Одним из наиболее широко используемых представителей группы макролидов является азитромицин, что обусловлено выгодным спектром антибактериальной активности препарата, низким уровнем резистентности к нему возбудителей, особенностями фармакокинетики и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, макролиды

В 1993 г. Американское торакальное общество (ATS) впервые опубликовало рекомендации по лечению внебольничной пневмонии (ВП), в которых терапия макролидами была рекомендована для амбулаторного лечения молодых пациентов, а также в качестве комбинации с β-лактамами у пациентов пожилого возраста, при наличии сопутствующих заболеваний или при необходимости госпитализации [2]. В более поздних изданиях руководства ATS по лечению ВП макролиды в качестве монотерапии рекомендовались к использованию у молодых пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; в остальных случаях показана терапия β-лактамами в комбинации с макролидами или фторхинолонами с антипневмококковой активностью [3].

Включение макролидов в состав комбинированной терапии определяется необходимостью полного перекрытия спектра наиболее вероятных возбудителей пневмонии. Данная точка зрения отражена как в отечественных (табл. 1), так и в зарубежных рекомендациях по лечению этого заболевания. Выбор пути применения макролидного антибиотика зависит от тяжести состояния больного. В более тяжелых случаях ВП предпочтительно внутривенное введение азитромицина [4].

В последние годы опубликованы результаты клинических исследований, свидетельствующие о достоверном преимуществе в отношении исходов заболевания при применении комбинированной антибиотикотерапии у пациентов с тяжелой ВП. Относительный риск смерти при использовании комбинированной антибактериальной пневмонии снижался в 1,6–6 раз по сравнению с монотерапией. Большинство

исследований, подтвердивших преимущество комбинированной антибактериальной терапии при тяжелой ВП, включали использование макролидов [5, 6].

На сегодняшний день имеются по меньшей мере три доступных объяснения эффективности макролидов. Доказано, что не менее чем у 30% пациентов, госпитализированных с пневмококковой пневмонией, одновременно присутствует инфицирование атипичными микроорганизмами [7]. Атипичные патогены часто остаются нераспознанными, т. к. требуют проведения специальных серологических тестов или молекулярной диагностики [8].

Противовоспалительные свойства макролидов хорошо изучены, как и их эффективность при панбронхиолитах, облитерирующих бронхиолитах, муковисцидозе [9]. Механизм, по которому макролиды изменяют иммунный ответ, в точности не изучен, однако известно о модификации молекул шокового протейна-70 и р38-опосредованных сигнальных путей при использовании азитромицина [10]. Макролиды также способны улучшать хемотактическую и фагоцитарную способности макрофагов, помогать избавлению от апоптотического материала дыхательных путей и, таким образом, уменьшать воспаление [11]. Одним из преимуществ макролидов является также тот факт, что они сами по себе могут снижать продукцию факторов вирулентности микроорганизмов, в т. ч. продукцию токсинов и биопленок [12]. При наличии большого количества пневмококков в крови использование β-лактамов может привести к массивному лизису бактерий и, как следствие, высвобождению компонентов, приводящих к развитию чрезмерного провоспалительного ответа. Макролиды, напротив, способны снижать бактериальную нагрузку постепенно, без значительного лизиса клеток, приводя в итоге к более плавному снижению бактериальной нагрузки и меньшему воспалительному ответу.

Л. Asadi и соавт. в 2012 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ исследований, посвященный оценке влияния макролидов на уровень госпитальной летальности у пациентов с внебольничной пневмонией [13]. Авторами были проанализированы результаты 23 клинических исследований, включавших в общей сложности 137 574 пациента. В целом использование макролидов у пациентов с ВП ассоциировалось с достоверным снижением летальности по сравнению с режимами антибактериальной терапии без применения макролидов (3,7% [1 738 пациентов из 47 071] против 6,5% [5 861 пациент из 90 503]; относительный риск смерти (RR) — 0,78; 95%-ный доверительный интервал (CI) — 0,64–0,95; $\pi = 0,01$; $I^2 = 85\%$). Однако при проведении подгруппового анализа с включением результатов исключительно рандомизированных клинических исследований данная закономерность не обладала статистической достоверностью (4,6% [22 пациента из 479] против 4,1% [25 пациентов из 613]; RR — 1,13; 95%-ный CI — 0,65–1,98; $\pi = 0,66$; $I^2 = 0\%$), как и при анализе исследований со строгим следованием международным рекомендациям по антибактериальной терапии ВП (макролиды/ β -лактамы, 5,3% [297 пациентов из 5 574] против респираторных фторхинолонов, 5,8% [408 пациентов из 7 050]; RR — 1,17; 95%-ный CI — 0,91–1,50; $p = 0,22$; $I^2 = 43\%$).

Одним из наиболее широко используемых представителей группы макролидов является азитромицин. Это обусловлено выгодным спектром антибактериальной активности препарата, низким уровнем резистентности к нему возбудителей, особенностями фармакокинетики (высокая легочная депозиция) и хорошей переносимостью. Не вызывает вопросов эффективность использования азитромицина в лечении ВП нетяжелого течения в качестве антибактериальной монотерапии, а также комбинированное применение азитромицина с β -лактамами при тяжелой ВП [14, 15].

Из известных антибактериальных препаратов азитромицин характеризуется наиболее высоким тканевым аффи-

нитетом. Максимальное накопление препарата, особенно при развитии микробного воспаления, наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей поверхность альвеол, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте.

■ В последние годы опубликованы результаты клинических исследований, свидетельствующие о достоверном преимуществе в отношении исходов заболевания при применении комбинированной антибиотикотерапии у пациентов с тяжелой ВП.

Азитромицин характеризуется выраженным постантибиотическим эффектом (поддержание эффективных концентраций в очаге инфекции в течение 3–5 дней после отмены препарата) против *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. Продолжительность постантибиотического эффекта по отношению к *H. influenzae* и *L. pneumophila* у азитромицина больше, чем у кларитромицина. Это обуславливает исключительную особенность применения азитромицина в терапии инфекций дыхательных путей нетяжелого течения — эффективность 3–5-дневных курсов лечения.

Лекарственная форма азитромицина для внутривенного введения (Сумамед, Тева) применяется при лечении внебольничных инфекций, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов: *Chlamydia philapneumoniae* (МПК₉₀ 0,25 мг/л), *Chlamydia trachomatis* (0,5 мг/л), *H. influenzae*

Таблица 1. Рекомендации по лечению внебольничной пневмонии у госпитализированных больных [4]

	Основные возбудители	Рекомендованные схемы терапии		Комментарии
		Препараты выбора	Альтернативные препараты	
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь ¹ Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь ¹ Ко-амоксиклав в/в ± макролид внутрь ¹ Цефуроксим в/в, в/м ± макролид внутрь ¹ Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь ¹ Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь ¹	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в Азитромицин в/в ³	Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии допускается сразу назначение препаратов внутрь
Пневмония тяжелого течения ²	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефалоспорины III поколения в/в	

Примечания: ¹ Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицину, кларитромицину, спирамицину).

² При подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa*, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. При подозрении на аспирацию — амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

³ При отсутствии факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*, грамотрицательных энтеробактерий или синегнойной инфекции.

(2,0 мг/л), *L. pneumophila* (0,5 мг/л), *Moraxella catarrhalis* (< 0,25 мг/л), *Mycoplasma pneumoniae* (< 0,1 мг/л), *M. hominis* (4,0 мг/л), *Neisseria gonorrhoeae* (0,06 мг/л), *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный — 1,0 мг/л) и *S. pneumoniae* (< 0,125 мг/л) и др. Фармакодинамический эффект азитромицина различается в зависимости от вида микроорганизма.

Фармакокинетические параметры лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения (Сумамед, Тева) приведены в таблице 2. Во всех фармакокинетических исследованиях отмечается высокий объем распределения антибиотика — около 33,3 л/кг, что соответствует данным, полученным при изучении пероральной формы азитромицина. Фармакокинетика азитромицина характеризуется выраженной зависимостью от pH среды, при снижении которой увеличивается ионизация, и препарат превращается в неактивные формы (оптимальный эффект антибиотика проявляется при pH > 7,5) [16].

■ Рациональным подходом к сокращению затрат на лечение и длительности пребывания пациента в больнице является ступенчатая терапия, предполагающая переход на пероральное применение антибактериального препарата после нормализации температуры тела и исчезновения других симптомов пневмонии.

Исследование Plouffe и соавт. посвящено изучению клинической эффективности применения внутривенной формы азитромицина при внебольничной пневмонии [19]. Сравнительное клиническое исследование продемонстрировало, что терапия азитромицином была эффективна у 106 (77%) пациентов при оценке клинического и микробиологического ответов на 10–14-й день после окончания антибактериальной терапии, у 98 (75%) пациентов при оценке через 4–6 недель (табл. 3–4). При этом средняя продолжительность антибактериальной терапии была достоверно ниже при применении азитромицина (3,6 дня при внутривенном использовании азитромицина и 8,6 дня при переходе с парентеральной формы азитромицина на пероральную), чем при использовании комбинации цефуроксима с эритромицином (4 дня при внутривенном пути введения и 10,3 дня

при комбинированном использовании внутривенного и парентерального введения).

В стационаре лечение пневмонии практически всегда начинают с парентерального введения антибиотиков. Рациональным подходом к сокращению затрат на лечение и длительности пребывания пациента в больнице является ступенчатая терапия, предполагающая переход на пероральное применение антибактериального препарата после нормализации температуры тела и исчезновения других симптомов пневмонии. В идеале для ступенчатой терапии используют один и тот же антибиотик, выпускающийся в различных формах. Исследование J. Paladino и соавт. [20] было посвящено изучению эффективности парентеральной формы азитромицина у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в отделение общего профиля. Авторы сравнили 2 режима ступенчатой терапии — азитромицин или цефуроксим ± эритромицин при нетяжелой внебольничной пневмонии. Монотерапия азитромицином по терапевтической и бактериологической эффективности была сопоставима с применением препаратов сравнения. Лучшая переносимость, удобство дозирования и сокращение длительности антибактериальной терапии обусловили фармакоэкономическое преимущество азитромицина перед препаратами сравнения.

Хотя большинству госпитализированных больных внебольничной пневмонией рекомендуют комбинированную антибактериальную терапию, тем не менее в ряде случаев возможна и ступенчатая монотерапия азитромицином (500 мг один раз в день внутривенно 2–5 дней, а затем 500 мг один раз в сутки внутрь; общая длительность курса 7–10 дней). Отечественные эксперты считают ее оправданной у пациентов с нетяжелой пневмонией, у которых отсутствуют факторы риска инфицирования антибиотикорезистентным *S. pneumoniae* (возраст более 65 лет, терапия β-лактамами в течение последних 3 месяцев, хронический алкоголизм, иммунодефицитные состояния, включая терапию системными глюкокортикоидами), энтеробактериями (сопутствующие сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания) и *P. aeruginosa* (структурные заболевания легких, например, бронхоэктазия, системная терапия глюкокортикоидами, антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) [21].

Уникальные фармакокинетические характеристики (накопление в тканях, метаболическая стабильность, характерный исключительно для азитромицина длительный

Таблица 2. Фармакокинетические параметры азитромицина для внутривенного введения

	Доза, мг	Длит. инфузии, ч	Концентрация, мг/мл	C _{max} , мг/л	AUC, мг·ч/л	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч
1	500 [17]	1	2	3,6 ± 1,6	3,6 ± 1,6	1–2	-
2	500 (5 сут) 18]	3	1	1-й день — 1,08 ± 0,13, 5-й день — 1,14 ± 0,14	1-й день — 1,08 ± 0,13, 5-й день — 1,14 ± 0,14	-	
3	1 000	2	1	3,1 ± 0,38	3,1 ± 0,38	1,9	64,8
	2 000	2	1	6,8 ± 2,0	6,8 ± 2,0	1,8	72,2
	4 000 [18]	2	1	9,9 ± 0,7	9,9 ± 0,7	1,1	69,3

Примечание. 1 и 2 — повторное применение у пациентов с внебольничной пневмонией и здоровых добровольцев соответственно; 3 — однократное применение у здоровых добровольцев.

Таблица 3. Оценка клинического ответа у пациентов с внебольничной пневмонией

Оценка эффективности	Сравнительное исследование		Несравнительное исследование	Все пациенты, получившие азитромицин
	Азитромицин	Цефуроксим + эритромицин		
10—14-й день после проведения антибактериальной терапии				
Количество (%) пациентов:				
лечение эффективно	106 (77)	97 (74)	74 (89)	180 (81)
отсутствие эффекта	31 (23)	34 (26)	10 (12)	41 (19)
4—6 недель после окончания антибактериальной терапии				
Количество (%) пациентов:				
лечение эффективно	98 (75)	87 (71)	73 (86)	171 (80)
отсутствие эффекта	32 (25)	35 (29)	12 (14)	44 (20)

Таблица 4. Оценка микробиологического ответа при использовании азитромицина (% от общего числа пациентов)

Временной интервал для оценки/патоген	Количество пациентов с микробиологической эффективностью азитромицина/общее число пациентов с выделенным патогеном (%)		
	Сравнительное исследование		Несравнительное исследование
	Азитромицин	Цефутоксим ± эритромицин	Азитромицин
10—14-й день после окончания антибактериальной терапии			
<i>S. pneumoniae</i>	26/80 (87)	20/27 (74)	28/31 (74)
<i>H. influenzae</i>	12/15 (80)	8/10 (80)	20/23 (87)
<i>S. aureus</i>	4/5 (80)	1/3 (33)	3/4 (75)
<i>M. catarrhalis</i>	2/3 (67)	1/3 (33)	6/6 (100)
<i>M. pneumoniae</i>	7/9 (78)	4/5 (80)	9/9 (100)
<i>C. pneumoniae</i>	9/12 (75)	14/18 (78)	19/21 (90)
<i>Legionella pneumophila</i>	3/4 (75)	4/5 (80)	10/12 (83)
4—6 после окончания антибактериальной терапии			
<i>S. pneumoniae</i>	19/23 (83)	18/26 (69)	46/55 (84)
<i>H. influenzae</i>	11/14 (79)	8/10 (80)	18/22 (82)
<i>S. aureus</i>	4/5 (80)	2/4 (50)	3/4 (75)
<i>M. catarrhalis</i>	1/2 (50)	1/3 (33)	5/7 (71)
<i>M. pneumoniae</i>	8/10 (80)	5/6 (83)	10/10 (100)
<i>C. pneumoniae</i>	8/11 (73)	14/18 (78)	28/33 (85)
<i>Legionella pneumophila</i>	4/5 (80)	3/4 (75)	12/14 (86)

период полувыведения), широкий спектр антибактериальной активности, включающий атипичные возбудители, наличие постантибиотического эффекта, хорошая переносимость, высокий комплаенс, низкий уровень резистентности возбудителей, наличие противовоспалительной активности — все это дает основания для широкого применения азитромицина при респираторных инфекциях. Клиническая эффективность азитромицина при эмпирической терапии инфекций нижних дыхательных путей (в виде монотерапии и в сочетании с β-лактамами) в амбулаторных условиях и в стационаре доказана в ряде многоцентровых исследований. Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм (возможность ступенчатой терапии), удобство однократного назначения обосновывают целесообразность применения азитромицина в ряду наиболее адекватных средств лечения нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Niederman M.S., Campbell G.D., Bass J.R. Jr. Guidelines for the management of patients with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am J Respir Crit Care Med 1993; 148, 1418—1426.
 2. Waterer G., Rello J.3., Wunderink R. Management of Community-acquired Pneumonia in Adults Am J Respir Crit Care Med 2011, Vol 183. Pp. 157—164.
 3. Утешев Д.Б., Буюклинская И.А., Крылов О.В. Азитромицин: респираторная специфика и уникальность. Антимикробная терапия (271). 2009.
 4. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Проект, 2005. www.antibiotic.ru.
 5. Tessmer A., Welte T., Martus P., Schnoor M., Marre R., Suttorp N. Impact of intravenous b-lactam/macrolide versus b-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2009; 63:1025—1033.
- Полный список литературы вы можете запросить в редакции.