14. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009; 119 (11): 1541–51.
15. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52 (3): 729–47.
16. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. Pediatrics 2009; 123 (2): 437–44.
17. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. Pediatrics 2009; 123 (2): 437–44.
18. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2009; 79 (5): 383–90.
19. Salkind AR, Wright JM. Economic Burden of Adult Pharyngitis: The Payer's Perspective. Value Health, 2007.
20. Chan DS, Demers DM, Bass JW. Antimicrobial liquid formulations: a blind taste comparison of three brands of penicillin VK and three brands of amoxicillin. Ann Pharmacother 1996; 30 (2): 130–2.
21. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Chapelle S et al. Macrolide- and telithromycin-resistant Streptococcus pyogenes, Belgium, 1999–2003. Emerg Infect Dis 2005; 11 (6): 939–42.
22. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 1999; 1 (1): 78–82.
23. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A. Low DEEmpirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004; 291 (13): 1587–95.

Индекс лекарственных препаратов:
Амоксициллин: Флемоксин Солютаб® (Астеллас)

Макролиды в лечении инфекций дыхательных путей с позиции ЛОР-врача: «за» и «против»

А.Б.Туровский, И.Г.Колбанова
Московский научно-практический центр оториноларингологии

Инфекции дыхательных путей (ИДП) – инфекционные заболевания, по поводу которых больные чаще всего обращаются за врачебной помощью, и одновременно наиболее часто устанавливаемое показание к назначению антимикробной терапии. Никто не станет отрицать, что рациональное применение антибактериальной терапии при ИДП сегодня, как никогда, волнует оториноларингологов. Это обусловлено изменившейся клинической картиной течения болезней верхних и нижних дыхательных путей, а также их этиологией.

Острота проблемы, во-первых, повышается в связи с наблюдающимся в настоящее время расширением спектра возбудителей ИДП, в основном за счет атипичных возбудителей и едва ли не повсеместным ростом устойчивости ключевых респираторных патогенов, прежде всего *S. pneumoniae*.

Во-вторых, с доказанной в последние годы способностью большинства микробов формировать в естественных условиях обитания сложно организованные сообщества – биопленки.

В-третьих, в настоящее время растет число аллергических заболеваний, а следовательно, и аллергических реакций на антибактериальные препараты, увеличивается число пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами.

Антибактериальная терапия

Все это заставляет врача перед началом любой системной антибактериальной терапии ответить на вопрос: когда, в каких случаях и какой антибиотик выбрать?

Роль биопленок

За прошедшее десятилетие роль биопленок была доказана в развитии целого ряда инфекций человека. Биопленки образуют пневмококк и синегнойная палочка при хронических синусите и отите, способность β-гемолитического стрептококка к биопленкообразованию отмечена при хроническом тонзиллите. По данным Центра по контролю заболеваемости США, до 65% заболеваний человека может быть связано с формированием биопленок. Наиболее важной отличительной особенностью бактерий, существующих в составе сообществ, является повышенная в 50–500 раз резистентность к антибактериальным препаратам. В ряде случаев складывается следующая ситуация: антибактериальные средства в терапевтических концентрациях оказываются эффективными лишь по отношению к диффузно распределенным планктонным культурам, в то время как бактерии внутри биопленки способны размножаться и вновь диссеминировать после завершения курса лечения, приводя к формированию хронических процессов и рецидивов заболевания.

Этиология ИДП

Еще одной проблемой является неоднозначность в определении роли отдельных возбудителей ИДП. Так, по общепринятым представлениям, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* сохраняют ведущие позиции основных бактериальных возбудителей острого и обострений хронического синусита более чем в 50% случаев заболевания. Реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*,, анаэробы. Хронический синусит часто имеет полимикробную этиологию и вызывается

ассоциациями микроорганизмов (анаэробы, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и др.).

Сведения, касающиеся этиопатогенетической роли хламидий и микоплазм при патологии ЛОР-органов, в литературе носят либо неоднозначный и противоречивый характер, либо вовсе отсутствуют. Известно только, что у больных хламидийной и микоплазменной пневмониями наблюдаются умеренные признаки поражения верхних дыхательных путей: риносинусит, фарингит, ларингит. Риносинусит чаще всего встречается у больных с хламидийной пневмонией, обычно появляется с 1-го дня болезни и выражается у большинства больных в заложенности носа и нарушении носового дыхания. У части больных наблюдаются небольшие или умеренные слизисто-серозные или слизисто-гнойные выделения из носа. У пациентов же с микоплазменной пневмонией, наоборот, чаще наблюдаются явления фарингита и ларингита, проявляющиеся гиперемией ротоглотки и осиплостью голоса. Многие авторы считают хламидии возможным этиологическим фактором в развитии как острых, так и хронических заболеваний уха, горла, носа и гортани, основываясь на выявлении этих возбудителей в клинических материалах от больных. Так, интерес представляют исследования А.А.Лайко, установившего, что респираторный эпителий средних носовых ходов у 56,6% детей с хроническим верхнечелюстным синуситом поражен хламидийной инфекцией, которая протекает в виде хламидийно-бактериальных ассоциаций; Ю.Л.Солдатского, установившего, что длительное трахеальное канюленосительство является фактором повышенного риска инфицирования хламидиями; также Л.А.Глазникова и соавт., которые при гистологическом изучении изменений слизистой оболочки при хламидийной инфекции выявили, что хламидии способны паразитировать вне клеток эпителиального слоя за базальной мембраной, что часто затрудняет их лабораторную диагностику (полимеразная цепная реакция) и, возможно, является причиной ложноотрицательных результатов. По данным А.Ю.Овчиникова и соавт. (2005 г.), атипичная микрофлора не является доминирующей в этиологии гайморитов, так как выделена только у 10,3% больных и представлена *Mycoplasma pneumoniae* (5,5%) и *Chlamydia pneumoniae* (4,8%).

Цели

При остром бактериальном воспалении главная задача терапии – эрадикация возбудителя и предупреждение развития осложнений (хронизации процесса, орбитальных осложнений, менингита, абсцесса мозга и т.д.). Выбор антимикробных препаратов (АМП) проводят эмпирически, на основе данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей в регионе. Кроме того, необходимо учитывать тяжесть состояния пациента, а также риск встретить инфекцию, вызванную резистентными штаммами микроорганизмов (например, у пациентов, получавших АМП в течение предыдущих 4–6 нед). Основная сложность при решении вопроса о необходимости назначения АМП заключается в том, что бактериальный синусит, а несколько реже и отит обычно развиваются на фоне вирусного поражения, осложняя 0,5–2% острых респираторных вирусных инфекций. В связи с этим необходимо помнить, что основным признаком бактериального синусита является сохранение или ухудшение симптомов вирусной инфекции в течение более 7–10 дней.

Препараты выбора

Согласно существующим рекомендациям, препаратами выбора при лечении острых ИДП являются β-лактамы: амоксициллин, его комбинация с клавулановой кислотой или цефуроксим аксетил. Макролиды (обычно рекомендуются только азитромицин и кларитромицин) рассматриваются как альтернативные препараты при легком течении заболевания и у пациентов с аллергией на β-лактамы, не получавших АМП в предшествующие 4–6 нед, при условии низкой частоты резистентности к макролидам в регионе.

При более тяжелом течении заболевания или риске инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями, у пациентов с аллергией на препараты пенициллинового ряда рекомендуется применение респираторных фторхинолонов (например, левофлоксацина или моксифлоксацина). Такое осторожное отношение к назначению макролидов при ИДП опять же связано с их умеренной активностью против *H. influenzae*, а также с возможностью инфекции, вызванной резистентными к макролидам штаммами *S. pneumoniae* или *S. pyogenes*.

Макролиды. Особенности действия

В то же время отдельные препараты группы макролидов, в частности азитромицин, обладают рядом особенностей, из которых, в контексте с вышеизложенным, способность воздействовать на матрикс биопленки, эффективность в отношении внутриклеточных микроорганизмов и активность против *H. influenzae* являются подкупающими.

Макролиды содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками. Это преимущественно бактериостатические антибиотики, но в зависимости от вида возбудителя и концентрации могут проявлять бактерицидный эффект. Макролидные антибиотики ингибируют синтез белка в микроорганизмах за счет взаимодействия с рибосомами бактериальных клеток. Этот процесс является необратимым ковалентным и, по всей видимости, комплементарным, что обеспечивает видовую и штаммовую специфичность действия макролидов. Особо нужно подчеркнуть, что макролиды взаимодействуют с 50S рибосомными субъединицами бактериальных клеток (или с 30S в случае некоторых микроорганизмов), которых нет в организме человека. При действии на растущую популяцию микроорганизмов макролиды подавляют деление бактериальных клеток, а потом гибнут «от износа».

Таким образом, макролиды относятся к бактериостатическим препаратам и действуют лишь на быстрорастущие микробы. Следовательно, их применение может быть эффективным только при лечении острых, но не хронических или вялотекущих бактериальных инфекций. Исключение составляют некоторые препараты этой группы, способные проявлять бактерицидные свойства и быть активными даже в отношении нерастущих штаммов микроорганизмов (например, азитромицин, создающий в очаге инфекции высокие концентрации, многократно превышающие минимально подавляющую концентрацию в отношении потенциально активных возбудителей).

Чувствительность

Высокочувствительны к макролидам грамположительные кокки (пневмококк, пиогенный стрептококк), микоплазма, легионелла, хламидии, коклюшная палочка *Bordetella pertussis*, дифтерийная палочка. Умеренно чувствительны к макролидам гемофильная палочка, стафилококк, резистентны бактероиды, энтеробактерии, риккетсии. Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение. Постантибиотический эффект макролидов отмечен в отношении *S. pneumoniae*, *S. aureus,* БГСА, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila*. Наиболее выражен постантибиотический эффект у азитромицина.

Активность

Активность макролидов против бактерий связана со структурой антибиотика. Различают макролиды 14-членные (эритромицин, рокситромицин, олеандомицин, флюритромицин, кларитромицин, мегаломицин, диритромицин), 15-членные (азитромицин), 16-членные (спирамицин, джозамицин, розамицин, туримицин, миокамицин). Макролиды 14-членные обладают более высокой бактерицидной активностью, чем 15-членные, в отношении стрептококков и коклюшной палочки. Кларитромицин обладает наибольшим эффектом против стрептококков, пневмококков, дифтерийной палочки, азитромицин же эффективен в отношении гемофильной палочки, а следовательно, несколько больше подходит для лечения ИДП.

Другие эффекты

При объяснении терапевтической эффективности макролидов у больных с ИДП, помимо собственно антибактериальной активности этих препаратов, следует учитывать их дополнительное воздействие на бактерии (снижение вирулентности, супрессия продукции токсических веществ бактериального происхождения, уменьшение образования биопленки, способность, в частности, азитромицина в субингибирующих концентрациях уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к слизистой оболочке дыхательных путей), а также противовоспалительное или модулирующее воспаление действие. При этом многообразие саногенетических эффектов макролидов при лечении ИДП, по-видимому, не следует объяснять только их антибактериальной активностью. В немалой степени это может быть следствием иммуномодулирующего действия макролидных антибиотиков, удачно «дополняющего» неспецифическую противоинфекционную защиту макроорганизма. Получены доказательства иммуномодулирующего действия макролидов при длительном использовании (в течение 28 дней) у экспериментальных животных. В эксперименте на здоровых добровольцах, принимавших азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, удалось продемонстрировать уникальное бифазное действие препарата (O.Culic, 2002). Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина состоит в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. По достижении эрадикации бактерий отмечаются уменьшение продукции интерлейкина-8 и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что способно минимизировать выраженность воспалительной реакции (вторая фаза действия азитромицина).

Общеизвестно, что воспаление является высокоэффективным компонентом интегральной противоинфекционной защитной системы макроорганизма. Воспаление также рассматривают как центральное звено патогенеза широкого круга неинфекционных заболеваний. Потенциальные противовоспалительные или, что более правильно, модулирующие воспаление эффекты макролидов при заболеваниях дыхательных путей многообразны: воздействие на секрецию цитокинов/хемокинов; влияние на нейтрофилы – оксидативный взрыв, фагоцитоз, хемотаксис, усиление апоптоза, стимуляция дегрануляции; уменьшение трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов; усиление мукоцилиарного клиренса; снижение секреции слизи бокаловидными клетками.

Эффективность при респираторной патологии

Относительно высокая эффективность макролидов при респираторной инфекции объясняется их способ-

ностью создавать стабильно высокие концентрации в тканях, многократно превышающие уровень в сыворотке крови. Тканевые концентрации кларитромицина и азитромицина в 10–100 раз выше плазменных. Наиболее интенсивно макролиды накапливаются в миндалинах, лимфатических узлах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, органах малого таза. Макролиды эффективны в отношении возбудителей, расположенных внутриклеточно (в тканях, макрофагах, лейкоцитах), что особенно важно при лечении легионеллезной и хламидийной инфекции, так как эти возбудители располагаются внутриклеточно. Это также имеет огромное значение при стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит), при которой имеет место явление незавершенного фагоцитоза возбудителя.

Оценивая роль макролидов в лечении ИДП, нужно прежде всего отметить накопленный в течение десятилетий опыт успешного применения этих препаратов у пациентов данной категории, подтвердивший их эффективность и безопасность. Это объясняется тем, что макролиды активны в отношении большинства респираторных патогенов: пневмококка, атипичных возбудителей, пиогенного стрептококка. «Новые» макролиды характеризуются более широким спектром антимикробной активности, оптимальными параметрами фармакокинетики/фармакодинамики, лучшей переносимостью. Так, азитромицин обладает приемлемой активностью в отношении *H. influenzae* (наиболее высокой среди всех макролидов), демонстрирует уникальную фармакокинетику (создает высокие концентрации в тканях бронхолегочной системы, в десятки и сотни раз превосходящие концентрации препарата в сыворотке крови, характеризуется продолжительным периодом полуэлиминации), очень удобен для проведения непродолжительного курса терапии, безопасен и хорошо переносится больными, активно используется в клинической практике (антибиотик №1 в США). Последнее обстоятельство объясняется тем, что азитромицин имеет расширенные показания при лечении ИДП (синусит, острый средний отит, фарингит/тонзиллит, обострение хронического бронхита, внебольничной пневмонии). Таким образом, азитромицин активен в отношении широкого спектра респираторных патогенов, эффективен и безопасен, доступен в лекарственных формах для внутривенного введения и приема внутрь (возможность проведения ступенчатой, или последовательной, терапии), оказывает иммуномодулирующее действие, воздействует на образование биопленок. Его назначают 1 раз в сутки, в том числе короткими курсами. В большинстве национальных и международных рекомендаций азитромицин рассматривается как препарат выбора или альтернативы при лечении ИДП. Его рекомендуют применять как монотерапию при легких ИДП, в составе комбинированной терапии при тяжелом течении инфекции, при резистентности к другим антибактериальным препаратам, аллергических реакциях или повышенной чувствительности к пенициллинам и цефалоспоринам, а также при микоплазменной и хламидийной инфекции.

Стартовая антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей всегда эмпирическая – обдуманная, а не спонтанная, назначенная по принципу «а вдруг сработает». В медицине, конечно, нередко случается «а вдруг», но в то же время случайностей не бывает, и любой думающий врач, прежде чем назначить какой-либо препарат, взвесит все «за» и «против» и лишь потом рекомендует лечение. Необходимо учитывать типичные ошибки, возникающие при проведении системной антибактериальной терапии, помнить об особенностях течения инфекционного воспаления на современном этапе и осознавать степень ответственности врача во время выбора антибактериальной терапии при воспалительных заболеваниях органов дыхания. Практически ценным является также то, что макролиды относятся к препаратам с минимальным количеством нежелательных реакций. В этой связи макролиды следует рассматривать как группу антибактериальных препаратов, занимающих достойное место среди своих «сородичей», и их надо широко применять.

Список литературы

1. Буданов С.В. Азитромицин (Сумамед) – основные свойства и особенности применения в терапии внебольничной пневмонии. Антибиотики и химиотер. 2000; 45 (10): 28–37.

2. Власова А.В., Кратнов А.Е., Ашерова И.К. Применение азитромицина у детей, больных муковисцидозом и хроническим бронхитом на фоне пороков развития легких. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005; 3: 19–23.

3. Глазников Л.А., Пониделко С.Н. и др. Состояние слизистой оболочки верхнечелюстных пазух и полости носа у больных с хроническими синуситами хламидийной этиологии по данным световой и электронной микроскопии. Новости оториноларингол. и логопат. 2001; 4 (28): 82–6.

4. Лайко А.А, Бредун А.Ю. Роль хламидийно-бактериальных ассоциаций в развитии хронического верхнечелюстного синусита у детей. Рос. ринол. 2005; 2: 188.

5. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журн. 2002; 20 (10): 915–8.

6. Панякина М.А. Возможность и эффективность беспункционного лечения гнойных гайморитов. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2005; с. 27–8.

7. Пониделко С.Н., Позняк А.Л. и др. Принципы рациональной этиотропной терапии больных с острыми и хроническими верхнечелюстными синуситами хламидийно-бактероидной этиологии. Новости оториноларингол. и логопат. 2001; 4 (28): 67–71.

8. Попкова А.М., Верткин А.Л., Колобов С.В. (ред). Макролиды. М.: Диалог-МГУ, 2000.

9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Антибактериальная терапия. М, 2000; с. 3–47; 85–90.

10. Тец В.В., Заславская Н.В. Эффективность действия антибиотиков на бактерии в биопленках. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005; 5: 24–6.

11. Тец Г.В., Артеменко К.Л. Совместное действие антибиотиков и дезоксирибонуклеазы. Сб.: Дезоксирибонуклеаза в терапии бактериальных и вирусных гепатитов. Под ред. В.В. Теца, Д.Д. Генкина. СПб., 2006; с. 7–14.

12. Adam B, Baillie GS, Douglas IJ. Mixed species biofilms of Candida albicans and Staphylococcus epidermidis. J Med Microbiol 2002; 51 (4): 344–9.

13. Amsden GW. 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.

14. Ceri H, Olson ME, Stremick C et al. The Calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol 1999; 37: 1771–6.

15. Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318–22.

16. Olson ME, Ceri H, Morck D et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. Can J Vet Res 2002; 66 (2): 86–92.

17. Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis 2005; 18 (2): 125–31.

18. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. Science 1999; 283 (5409): 1837–9.

19. Rice SA, McDougald D, Kumar N, Kjelleberg S. The use of quorum-sensing blockers as therapeutic agents for the control of biofilm-associated infections. Curr Opin Investig Drugs 2005; 6 (2): 178–84.

20. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet 2001; 14: 358 (9276): 135–8.

21. Tetz VV. The effect of antimicrobial agents and mutagen on bacterial cells in colonies. Med Microbiol Lett 1996; 5: 426–36.

22. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 452–6.

Индекс лекарственных препаратов:

Азитромицин: Азитрокс® (Фармстандарт ОАО)