

Азитромицин: респираторная специфика и уникальность

 Д.Б. Утешев*, И.А. Крылов**, О.В. Буюклинская**

* Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

** Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Азитромицин является представителем азалидов — подкласса макролидных антибиотиков. Химически он отличается от макролидов наличием 15-членного лактонного кольца, содержащего атом азота. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции: в зависимости от нозологической формы он используется как препарат первой линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств.

Спектр антибактериальной активности

Азитромицин обладает широким спектром антибактериальной активности, который охватывает большинство видов бактерий, вызывающих инфекции респираторного тракта. Препарат эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе продуцирующих β-лактамазы (стрептококки, стафилококки), а также грамотрицательных бактерий (энтерококки, кишечная палочка, гемофильная палочка, шигеллы, сальмонеллы), «атипичных» возбудителей (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*), анаэробов и спирохет. Азитромицин в 2–4 раза менее активен против стафилококков и стрептококков, чем эритромицин, но превосходит его по влиянию на *Haemophilus influenzae* и грам-

отрицательные кокки. Положительной особенностью азитромицина служит низкий уровень резистентности к нему микроорганизмов.

Особенности фармакокинетики

Азитромицин обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками — прежде всего, высокой степенью накопления в тканях и внутри клеток, где его уровни выше в 10–100 раз, чем в плазме крови. Данное свойство обусловлено высокой липофильностью препарата. Максимальная концентрация азитромицина отмечается в легочной ткани (в отличие от эритромицина, у которого не отмечается различий по уровню в плазме крови и в легких). Благодаря накоплению азитромицина в фагоцитах препарат распределяется в очаги инфекционного воспаления. Концентрация азитромицина в очаге инфекции достоверно выше, чем в непораженных тканях.

Азитромицину присуща метаболическая устойчивость. Он действует длительно (период полувыведения 2–4 сут), с наличием постантибиотического эффекта (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 азитроми-

цина в терапии инфекций дыхательных путей — эффективность 3–5-дневных курсов лечения.

Через гематоэнцефалический барьер препарат не проникает. Элиминация происходит с мочой в неизменном виде и с желчью. При почечной и печеночной недостаточности период полувыведения не изменяется. Препарат не влияет на микросомальную систему печени, следовательно, не возникает риска нежелательных эффектов, свойственных данному взаимодействию.

В США создана и внедрена в клиническую практику новая пероральная лекарственная форма азитромицина — микросферы с замедленным высвобождением (ЗВ). Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило применение азитромицина ЗВ для лечения внебольничной пневмонии и легких/среднетяжелых синуситов в однократной дозе на курс. По сравнению с обычной лекарственной формой азитромицин ЗВ медленнее абсорбируется в кишечнике, максимальная концентрация в плазме достигается через 2,5 ч, а биодоступность составляет 82,8%. Применение азитромицина ЗВ характеризуется меньшей частотой возникновения диспепсических расстройств. Сочетанный прием антацидных препаратов не оказывает существенного влияния на параметры фармакокинетики азитромицина ЗВ (максимальную концентрацию в плазме, площадь под фармакокинетической кривой). Внедрение азитромицина ЗВ позволило не только добиться высокой эффективности антибактериальной терапии, но и повысить комплайнс — препарат назначается однократно, обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Клиническое применение

Азитромицин получил оправданно широкое распространение в лечении патологии респираторной системы. Это обус-

ловлено выгодным спектром антибактериальной активности, низким уровнем резистентности к нему возбудителей, особенностями фармакокинетики (высокая легочная депозиция) и хорошей переносимостью.

В сравнительном исследовании азитромицина, амоксициллина/клавуланата и комбинации цефуроксима с эритромицином при внебольничной пневмонии установлена одинаковая клиническая эффективность сравниваемых режимов, однако азитромицин характеризовался лучшей переносимостью и меньшей частотой нежелательных эффектов (12%). В группе больных, получавших цефуроксим в сочетании с эритромицином, частота нежелательных эффектов составляла 48% (в основном диспепсические симптомы). При фармакоэкономическом сравнении эмпирической терапии азитромицином или сочетанием цефуроксима с эритромицином в режимах ступенчатой терапии установлена эквивалентная стоимость этих режимов (при этом не было учтено снижение затрат в группе азитромицина благодаря меньшей частоте нежелательных эффектов, упрощению лечебного процесса и уменьшению трудозатрат персонала).

Азитромицин наряду с другими макролидными антибиотиками является препаратом выбора для терапии “атипичной” (микоплазменной, легионеллезной, хламидийной) пневмонии. По некоторым данным, на долю этих внутриклеточных возбудителей приходится более 30% всех случаев внебольничных пневмоний, а верификация этих патогенов требует применения дорогостоящих методик. В этой связи эмпирическое использование азитромицина в лечении внебольничных пневмоний представляется обоснованным. При тяжелых пневмониях оправдано эмпирическое назначение комбинации азитромицина с цефтриаксоном.

Новая форма азитромицина (микросферы с замедленным высвобождением) при-

менялась в однократной дозе 2 г на курс для эмпирического лечения внебольничной пневмонии и бактериальных синуситов легкой и средней степени тяжести. Однократный прием азитромицина оказался сопоставимым по эффективности с применением левофлоксацина или кларитромицина в течение 7 дней при внебольничной пневмонии или левофлоксацина в течение 10 дней при синусите. Применение новой формы азитромицина показало высокий комплайнс и хорошую переносимость.

Оправдано назначение азитромицина в качестве препарата выбора и для терапии обострений хронического бронхита, возбудителями которых, как правило, являются *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. Применение других макролидов считается нецелесообразным в силу отсутствия клинически значимой активности против *H. influenzae*.

Длительное применение азитромицина в низких дозах у больных муковисцидозом при хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* сопровождалось уменьшением числа обострений, положительным влиянием на легочную функцию, улучшением нутритивного статуса и хорошей переносимостью препарата.

Интересными представляются данные по органопротективным свойствам азитромицина, которые могут быть обусловлены неспецифической противовоспалительной активностью и антиоксидантным действием азитромицина. Так, в одном из исследований продемонстрировано, что азитромицин обеспечивает защиту легких от повреждения, индуцированного курением. Азитромицин тормозит вызванное табачным дымом повреждение альвеолоцитов II типа, активацию ядерного фактора κВ и увеличение концентрации фактора некроза опухоли α. Подобное действие, несомненно, служит преимуществом данного антибиотика в терапии бронхолегочной патологии.

Представляют самостоятельный интерес данные по применению азитромицина для лечения инфекционных процессов других локализаций: урогенитального хламидиоза, сифилиса, хронического бактериального простатита (в комбинации с ципрофлоксацином), акне, болезни Лайма, хронического периодонтита.

Заключение

Уникальные фармакокинетические характеристики (накопление в тканях, метаболическая стабильность, характерный исключительно для азитромицина длительный период полувыведения), широкий спектр антибактериальной активности, включающий “атипичные” возбудители, наличие постантибиотического эффекта, хорошая переносимость, высокий комплайнс, низкий уровень резистентности возбудителей, наличие органопротективных свойств (противовоспалительной и антиоксидантной активности) — всё это дает основания для широкого использования азитромицина при респираторных инфекциях. Клиническая эффективность азитромицина при эмпирической терапии бронхолегочных инфекций (в монотерапии и в сочетании с β-лактамами) в амбулаторных условиях и в стационаре доказана в ряде многоцентровых исследований.

Рекомендуемая литература

- Chandra R., Liu P., Breen J.D. et al. Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin // *Clin. Pharmacokinet.* 2007. V. 46. № 3. P. 247–259.
- Fernandez-Obregon A., Patton D.L. The role of *Chlamydia pneumoniae* in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin // *Cutis.* 2007. V. 79. № 2. P. 163–167.
- Geisler W.M. Management of uncomplicated *Chlamydia trachomatis* infections in adolescents and adults: evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guide-

- lines // Clin. Infect. Dis. 2007. V. 44. Suppl. 3. P. 77–83.
- Guillot M., Amiour M., Hachem C. et al. Macrolides, Pseudomonas aeruginosa and cystic fibrosis // Arch. Pediatr. 2006. V. 13. Suppl. 1. P. 48–50.
- Haggerty C.L., Ness R.B. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials // Clin. Infect. Dis. 2007. V. 44. № 7. P. 961–963.
- Jarraud S., Reyrolle M., Meugnier H. et al. Legionnaires disease // Presse Med. 2007. V. 36. № 2. Pt. 2. P. 279–287.
- Magri V., Trinchieri A., Pozzi G. et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. V. 29. № 5. P. 549–556.
- Monsel G., Canestri A., Caumes E. Antibiotherapy for early localized Lyme disease // Med. Mal. Infect. 2007. V. 37. № 7–8. P. 463–472.
- Mutak S. Azalides from azithromycin to new azalide derivatives // J. Antibiot. (Tokyo). 2007. V. 60. № 2. P. 85–122.
- Sugiyama K., Shirai R., Mukae H. et al. Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells // Clin. Exp. Immunol. 2007. V. 147. № 3. P. 540–546.
- Swainston Harrison T., Keam S.J. Azithromycin extended release: a review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US // Drugs. 2007. V. 67. № 5. P. 773–792.
- Tamm M., Todisco T., Feldman C. et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study // Clin. Microbiol. Infect. 2007. V. 13. № 2. P. 162–171.
- Zhang X.R., Duo L.K., Xu P.R. et al. Protection of azithromycin against pulmonary II epithelial cell injuries induced by cigarette smoke extract and relevant mechanisms // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007. V. 9. № 1. P. 63–66.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование — это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов — минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства.

Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить
на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.**