

Макролиды в фармакотерапии внебольничных пневмоний

Е.А. Ушкалова, Кафедра общей
и клинической фармакологии РУДН, Москва

Внебольничная пневмония – широко распространенное заболевание, занимающее важное место в структуре заболеваемости и смертности экономически развитых стран. Например, ежегодно пневмонии (включая внебольничные) являются причиной смерти 90 тыс. американцев [1]. Ежегодные расходы на лечение внебольничной пневмонии составляют в США 10 млрд. долл. [2]. Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют, что выбор антибиотика для эмпирического лечения внебольничных пневмоний остается довольно сложной задачей. Это связано с наличием широкого спектра потенциальных возбудителей, их изменчивостью, разным уровнем резистентности микроорганизмов в различных регионах и дефицитом информации по данному вопросу, недостаточным образованием врачей в области антибактериальной терапии, обусловленным отсутствием системы постоянно продолжающейся постдипломной переподготовки. В амбулаторной практике выбор антибиотика осложняется также отсутствием полноценного наблюдения за течением заболевания и, следовательно, возможности быстрой коррекции терапии. Кроме того, назначение некоторых препаратов ограничивают их достаточно высокие цены.

Рациональный выбор антибиотиков необходимо осуществлять с учетом следующих критериев:

- спектра активности, соответствующего предполагаемому возбудителю;
- фармакокинетики, определяющей проникновение антибиотика в легочные структуры, кратностью введения и длительностью курса лечения;
- эффективностью при пневмониях, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях;
- противопоказаниями и частотой побочных эффектов;
- удобством применения для пациента;
- фармакоэкономическими аспектами лечения.

Наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии у взрослых являются *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Эти микроорганизмы вызывают свыше 60 % случаев заболевания [3, 4]. К более редким этиологическим факторам относятся стафилококки, клебсиеллы, энтеробактерии, легионеллы [2, 4].

С учетом основных патогенов инфекций респираторного тракта, которые лечатся в амбулаторных условиях, можно выделить следующие перспективные группы антибиотиков: аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды и современные фторхинолоны с антипневмококковой активностью, причем наибольшее «перекрытие» спектра возбудителей прослеживается у макролидных антибиотиков. Рекомендации по эмпирическому выбору антибиотиков при внебольничной пневмонии в зависимости от тяжести лечения и факторов риска представлены в таблице [4], где макролидам также отводится значительное место. Это определяется их адекватным спектром активности, включающим большинство потенциальных возбудителей, хорошим проникновением в легкие, низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Макролиды, в отличие от большинства других групп антибиотиков, применяемых для лечения пневмонии, активны в отношении атипичных возбудителей – микоплазм, хламидий и леги-

Таблица. Выбор антимикробных препаратов при внебольничной пневмонии [4]

Особенности нозологической формы	Наиболее актуальные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Нетяжелые течение, возраст до 50 лет без сопутствующих заболеваний Лечение на дому	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды	Доксициклин Левифлоксацин Моксифлоксацин	Микробиологическая диагностика (?)
Нетяжелое течение у пациентов с факторами риска АРП или граммотрицательной микрофлоры (возраст 65 лет и старше, сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания, терапия АМП в течение предшествующих 3 мес и др. Лечение на дому		Цефуроксим аксетил, амоксициллин/клавулат + макролид, доксициклин или Монотерапия фторхинолоном III-IV поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин)	Цефтриаксон в/м	Микробиологическая диагностика (?)
Нетяжелые течение, возраст до 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями Лечение в отделении общего профиля.	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>C. pneumoniae</i>	Бензилпенициллин, ампициллин + макролид	Цефалоспорины II- III поколения + макролид Амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам + макролид Левифлоксацин Моксифлоксацин	
Тяжелое течение независимо от возраста. Лечение в ОРИТ	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам + макролид Цефалоспорины III-IV поколения + макролид Левифлоксацин/цефотаксим, цефтриаксон	Фторхинолоны (в/в) Карбапенемы	Целесообразно исследование мокроты, гемокультура, серологическая диагностика

АМП – антимикробный препарат, АРП – антибиотикорезистентные пневмококки

онелл. Микоплазмы проявляют постоянную чувствительность к макролидам, развитие резистентности к ним не описано [5].

Анализ зарубежных данных показывает, что макролиды эффективны у 80–90 % пациентов с внебольничной пневмонией [6]. В России важным фактором, определяющим эмпирический выбор макролидов, является низкий уровень устойчивости к ним. Например, уровень устойчивости одного из основных возбудителей инфекций дыхательных путей – *S. pneumoniae* составляет менее 5 % [7]. Более того, у ряда микроорганизмов чувствительность к макролидам восстановилась после периода снижения интенсивности их использования [8].

К достоинствам макролидов относится низкий аллергогенный потенциал. Частота реакций гиперчувствительности при их применении не превышает 0,5 %, что значительно ниже, чем при лечении пеницилинами (до 10 %) и цефалоспорины (до 4 %) [9]. Макролиды являются препаратами выбора у пациентов с аллергией к β -лактамам антибиотикам.

Все макролиды обладают примерно одинаковым спектром антибактериальной активности. Так называемые новые макролиды отличаются от эритромицина, прежде всего, лучшей переносимостью и более благоприятными фармакокинетическими свойствами.

Особенно выгодная фармакокинетика характерна для азитромицина. Он немного отличается от большинства других макролидов химической структурой и относится к 15-членным макролидам (азалидам). Данная химическая структура обуславливает его улучшенную кинетику, прежде всего значительно повышенную кислотоустойчивость (по сравнению с эритромицином в 300 раз), лучшее всасывание из желудочно-кишечного тракта и более стабильную биодоступность. Отличительными особенностями азитромицина, по отношению к другим макролидам, являются его очень длительный период полувыведения (до 79 часов) и способность создавать самые высокие концентрации в тканях [10, 11].

Азитромицин превосходит другие макролиды и по внутриклеточному накоплению. Он активно захватывается фагоцитами и доставляется в очаги инфекционного воспаления, где его концентрации на 24–36 % превышают концентрации в здоровых тка-

нях [12]. Способность азитромицина проникать в фагоциты в 10 раз выше, чем у эритромицина [11].

Благодаря высокой липофильности азитромицин адекватно распределяется в организме, достигая в различных органах и тканях концентраций, намного превышающих минимальные подавляющие (МПК) для основных возбудителей инфекций соответствующих локализаций. Наибольшие концентрации антибиотика создаются в миндалинах, аденоидах, экссудате среднего уха, слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете, эпителии альвеол. Высокие концентрации зарегистрированы в этмоидальном синусе, барабанной полости, подчелюстной слюнной железе. Концентрации азитромицина в мокроте, миндалинах, среднем ухе в 1,5–3 раза выше, чем в плазме, а в верхнечелюстном синусе – в 6–7 раз. Высокие концентрации в бронхах и легких поддерживаются в течение нескольких суток после отмены препарата [10–13].

Азитромицин обладает достаточно широким спектром антимикробной активности, включающим в т. ч. *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Peptostreptococcus micros*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Bordetella pertussis*. Он превосходит все другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, в частности эритромицин – в 2–8 раз. Азитромицин активен в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, которые встречаются примерно в 20–40 % случаев [14]. Он также превосходит эритромицин по активности в отношении *Legionella spp.*, *H. ducreyi*, *Campylobacter spp.* и некоторых других микроорганизмов [15]. По сравнению с кларитромицином, азитромицин более активен в отношении *Bartonella spp.*, являющихся возбудителями болезни «кошачьих царапин» и бациллярного ангиоматоза [16].

Предпочитаемыми для применения азитромицина при пневмониях являются:

- спектр антимикробной активности, включающий практически всех основных возбудителей внебольничной пневмонии, в т. ч. атипических;
- создание высоких концентраций в легочной ткани;
- наличие постантибиотического эффекта;
- длительный период полувыведения из тканей;
- хорошая переносимость;
- низкий риск лекарственных взаимодействий;

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит); скарлатина; инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальная и атипичная пневмония, бронхит); инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично-инфицированные дерматозы); инфекции урогенитального тракта (гонорейный и негонорейный уретрит и/или цервицит); болезнь Лайма (боррелиоз) для лечения начальной стадии; заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *H. pylori* (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, в т.ч. к другим макролидам; печеночная и/или почечная недостаточность; период лактации. С осторожностью – аритмия (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT), беременность, детям с выраженными нарушениями функции печени или почек.

ЗИТРОЛИД ФОРТЕ (Щелковский витаминный завод, Россия)

Азитромицин

Капсулы 0,25 г; капсулы 0,5 г

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

	Первый прием	Последующий прием	Курсовая доза
Пневмонии и трахеобронхиты легкой степени тяжести	500 мг в сутки в течение 3 дней		1,5 г
	500 мг	250 мг в сутки в течение 4 дней	1,5 г
Пневмонии и трахеобронхиты средней степени тяжести	500 мг в сутки в течение 6 дней		3 г
	500 мг	500 мг в сутки в течение 4 дней	2,5 г
Атипичные пневмонии и легионеллез	1 г	500 мг в сутки в течение 6–8 дней	4–5 г
Острые тонзиллиты и синуситы	500 мг	250 мг в сутки в течение 4 дней	1,5 г
Обострение хронических синуситов	500 мг в сутки в течение 6 дней		3 г

Разделы: Фармакокинетика, Фармакодинамика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

- удобство применения и высокая степень соблюдения назначенного режима терапии пациентами (compliance).

Постантибиотический эффект препарата зарегистрирован в отношении таких микроорганизмов, как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *L. pneumophila*. По продолжительности постантибиотического эффекта в отношении двух последних микроорганизмов азитромицин значительно превосходит кларитромицин [17].

Особое значение имеет длительность периода полувыведения азитромицина из тканей. Известно, что действие лекарственных препаратов (или их активных метаболитов) прекращается через промежуток времени, равный 3–5 периодам его полувыведения из тканей. Теоретическое предположение о том, что после окончания приема азитромицина его бактерицидные концентрации в тканях должны сохраняться еще не менее 5 суток, подтверждено в клинических испытаниях препарата у больных с инфекцией разной локализации [18].

Таким образом, выгодное сочетание фармакокинетических параметров азитромицина предоставляет уникальные возможности для его однократного введения в сутки при внебольничной пневмонии и применения короткими курсами – по 3–5 дней. Для сравнения, длительность применения других антибиотиков для лечения острых бактериальных инфекций респираторного тракта составляет в среднем 8–10 дней. Более того, не обнаружено существенных различий в фармакокинетике азитромицина (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3- и 5-дневных курсов лечения [19]. Клиническая эффективность коротких курсов азитромицина как у взрослых, так и детей доказана при пневмониях, синуситах, тонзиллофарингитах и отитах [20–26].

Однократный прием в сутки и короткий курс лечения позволяют значительно повысить аккуратность соблюдения больными режима назначенного лечения. Показано, что в случае, когда лекарственное средство предназначено для 1–2-кратного приема в день, предписанный режим лечения соблюдают более 80 % пациентов. Если же частота приема составляет 3 раза в сутки и больше, то препарат принимают примерно 50 % больных [27]. Более тщательное исследование зависимости приверженности пациентов лечению от кратности приема показало, что и 2-кратный режим дозирования антибиотиков устраивал большинство больных лишь на словах. Реально 12-часовой интервал между приемами разовых доз соблюдали только 32,6 % пациентов [28].

Высокая эффективность азитромицина при внебольничных пневмониях была продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях. Клиническая эффективность 3–5-дневных курсов составляла 82–98 %, бактериологическая – 52–100 % [29]. По этим показателям азитромицин не уступал эритромицину, рокситромицину и кларитромицину, ко-амоксиклаву, цефаклору и другим препаратам, продолжительность лечения которыми составляла 7–10 дней. При лечении азитромицином наблюдались более быстрые нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение [36]. Эффективность азитромицина при лечении внебольничных пневмоний была подтверждена в мета-анализе, включавшем 18 клинических исследований, в т. ч. 13 исследований, в которых применялся 3-дневный курс терапии [30]. По результатам мета-анализа, азитромицин позволял снизить количество неблагоприятных исходов при внебольничной пневмонии на одну треть. Он относится к средствам выбора при атипичных пневмониях [31]. У больных с легионеллезом в несравнительном кли-

Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

Хорошая переносимость



ОАО «Отечественные лекарства»
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081
Произведено в сотрудничестве с компанией
«Chemo Iberica S.A.» Испания



ническом исследовании была зарегистрирована 100 % эффективность азитромицина [32].

Азитромицин характеризуется благоприятным профилем безопасности, что подтверждено результатами многочисленных клинических испытаний [33–36].

Безопасность лекарственных средств также определяется их способностью вступать во взаимодействия с другими препаратами и пищевыми продуктами. Все макролиды в той или иной степени ингибируют ферменты системы цитохрома Р450 в печени, что является основой для лекарственных взаимодействий с другими медикаментами, метаболизирующимися при участии данных энзимов. По степени угнетения цитохрома Р450 макролиды располагаются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин [37]. Таким образом, в плане лекарственных взаимодействий азитромицин более безопасен, чем большинство других антибиотиков данной группы. В отличие от эритромицина и кларитромицина он не вступает в клинически значимые взаимодействия с циклоспорином, цизапридом, пимозидом, дизопирамидом, астемизолом, карбамазепином, мидазоламом, дигоксином, статинами и варфаринном [38]. Однако следует помнить, что азитромицин способен вступать в пищевые взаимодействия. Под влиянием пищи его биодоступность может существенно снижаться, поэтому препарат необходимо принимать перед едой [39].

Заключение

По данным клинических исследований, азитромицин является эффективным и безопасным препаратом для лечения внебольничной пневмонии у взрослых и детей. Его высокая клиническая эффективность в реальной медицинской практике обуславливает высокую экономическую эффективность и выдвигает этот антибиотик в число основных средств для лечения внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Необходимо отметить, что в 2005 г. был зарегистрирован препарат Зитролид форте (азитромицин) компании «Отечественные лекарства». Клиническая эффективность и профиль безопасности Зитролида форте соответствуют мировым стандартам качества, которые предъявляются к воспроизведенным препаратам.

Литература

1. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia for adults. Clin Infect Dis 2000;31:347–82.
2. Lave JR, Lin CJ, Fine MJ, et al. The cost of treating patients with community-acquired pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 1999;20:189–97.
3. Stanton M. Improving Treatment Decisions for Patients with Community-Acquired Pneumonia. Research in Action, Issue 7. AHRQ Publication Number 02-0033, July 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/pneumonia/pneumonria.htm>.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Инфекции нижних дыхательных путей // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002. С. 219–225.
5. Нонинов В.Е. Пневмонии: антибактериальная терапия // В мире лекарств. 1998. № 1.
6. Zinner SH. Macrolides and streptogramins. In: Current Infectious Disease Drugs. Andriole VT (Ed.), 1-st ed. Philadelphia, 1995:139–147.
7. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России // Клиническая фармакология и терапия. 2000. № 2. С. 6–9.
8. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. Санкт-Петербург, АО "Сотис", ТОО "Технобалт", 1993. 255 с.
9. Meyler's side effects of drugs. 13-th ed. Ed. Dukes MNG. Elsevier Science, 1996:693–744.
10. Dunn JC, Barradell LB. Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. Drugs 1996;51:483–505.
11. Matsunaga T. [Pharmacological and pharmacokinetic properties of azithromycin. (Zithro-mac), a novel 15-membered ring macrolide antibacterial agent] Nippon Yakurigaku Zasshi 2001;117:343–9.

12. Girard AE, Cimochowski CR, Faiella JA. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. J Antimicrob Chemother 1996;37(suppl. C):9–19.

13. Onodera S, Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin. In: The Third International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, Abstr. 4.14.

14. Zhanell GG, Dueck M, Hoban DJ, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. Drugs 2001;61:443–98.

15. Guay DRP. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases. Drugs 1996;51:515–36.

16. Ives TE, Regeney RL, Manzewitsch P, et al. In vitro evaluation of macrolide antibiotics against Bartonella henselae, B. Quintana and B. elizabethae via immunofluorescent anti-body testing. In: The Third International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, Abstr. 8.10.

17. Odenholt-Tornqvist I, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:221–6.

18. Нонинов В.Е. Атипичные пневмонии: второе рождение макролидов // Новый медицинский журнал. 1995. № 1. С. 5–7.

19. Amsden GW, Nafziger AN, Foulds G. Abstr. of The 4-th Intern. Conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides, Barcelona, 1998: 109. Abstr. 12.05.

20. Bohte R, van't Wout JW, Lobatto S, et al. Efficacy and safety of azithromycin versus ben-zylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:182–7.

21. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection. J Antimicrob Chemother 1993;31(suppl. E):153–62.

22. Clement PA, de Gandt JB. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults. J Int Med Res 1998;26:66–75.

23. Daniel RR. Comparison of azithromycin and coamoxiclav in the treatment of otitis media in children. J Antimicrob Chemother 1993;31(suppl. E):65–71.

24. Felstead SJ, Daniel R. Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxycillin. European Azithromycin Study Group. J Int Med Res 1991;19:363–72.

25. Ficin B, Huzjak N, Oreskovic K, et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. Croatian Azithromycin Study Group. J Chemother 1997;9:38–43.

26. Galova K, Sufliarska S, Kukova Z, et al. Multicenter randomized study of two once daily regimens in the initial management of community-acquired respiratory tract infections in 163 children: azithromycin versus ceftibuten. Chemotherapy 1996;42:231–4.

27. Pavic-Sladoljev D, Oreskovic [Patient compliance in the treatment of respiratory tract infections] K Lijec Vjesn 1997;119:193–200.

28. Favre O, Delacretaz E, Badan M, et al. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for an acute infectious disease. J Clin Pharmacol 1997;37:175–8.

29. Medina AJ, Jerez BB, Brusint OB, et al. Azithromycin compared with erythromycin as initial therapy for community-acquired pneumonia. In: The 33rd International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1993: abstr.5239.

30. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Chew P, Lau JJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2001;48:691–703.

31. Carbon C, Poole MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. J Chemother 1999;11:107–18.

32. Kuzman I, Schonwald S, Culig J. Azithromycin in the treatment of community-acquired legionnaires' disease. In: The Third International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, Abstr. 1.05.

33. Treadway G, Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. J Antimicrob Chemother 1996;37(suppl. C):143–9.

34. Hopkins S. Clinical safety and tolerance of azithromycin in children. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1993;31(suppl. E):111–7.

35. Principi N, Esposito S. Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide anti-bacterials in paediatric patients. Drug Saf 1999;20:25–41.

36. Langtry HD, Balfour JA. Azithromycin. A review of its use in paediatric infectious diseases. Drugs 1998;56:273–97.

37. Jacobs RF, Schutze GE, Yong RA. In: Principles and practice of pediatric infectious diseases. Ed: Long SS, Pickering LK, Rober CG. NY, 1997:1604–62.

38. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents 2001;18(suppl. 1):S71–6.

39. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. Drugs 2002;62:1481–502.