

Использование азитромицина (Сумамед) в терапевтической практике

Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения инфекций дыхательных путей может считаться антибиотик группы макролидов азитромицин (Сумамед). К его достоинствам относится широкий спектр действия, включающий практически всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей, в т. ч. внутриклеточных. Азитромицин проявляет сходную с другими макролидами активность в отношении пневмококков, стрептококков, легионелл, микоплазм и хламидий, но превосходит их по активности в отношении других возбудителей инфекций дыхательных путей. Особенности фармакокинетики азитромицина обуславливают его преимущества, в частности пролонгированный период полувыведения, благодаря чему препарат может применяться 1 раз в сутки короткими курсами – по 3-5 дней. Высокая эффективность и хорошая переносимость азитромицина, в т. ч. в лечении инфекции дыхательных путей у детей, пожилых пациентов, продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях по сравнению с другими антибиотиками.

Заболевания дыхательных путей, в частности хронический бронхит и внебольничная пневмония (ВП), занимают в развитых странах лидирующее положение среди всех инфекций, обуславливая не только значительную заболеваемость, но и смертность. Например, летальность при ВП, в среднем составляющая 1-5%, у некоторых категорий пациентов может достигать 25% [1]. Согласно зарубежным источникам информации, ВП ежегодно заболевают 1,5% населения развитых стран [2, 3], в США регистрируется около 4 млн случаев заболевания в год, в Европе – 2-15 случаев на 1000 человек [4]. У лиц пожилого возраста частота ВП достигает 25-44 случая на 1000 человек в год, а у пожилых людей, проживающих в организованных коллективах, – от 68 до 114 [5].

С учетом сложившегося эпидемиологического положения основной задачей практикующих врачей является выбор «идеального» антибактериального средства, которое должно соответствовать следующим критериям:

- проявлять высокую активность в отношении основных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей;
- не вызывать развития резистентности;
- обладать хорошей проникающей способностью в ткани и жидкости дыхательных путей, создавая там высокие и длительные концентрации;
- обладать хорошим профилем безопасности и переносимости;
- способствовать высокой приверженности пациента к лечению (за счет однократного приема в сутки и возможности применения короткими курсами);
- иметь различные лекарственные формы (для энтерального и парентерального применения);
- обладать экономической эффективностью.

Азитромицин в терапевтической практике

Рассмотрим азитромицин (Сумамед) с позиции «идеального» антибактериального препарата для лечения

инфекций верхних и нижних дыхательных путей в терапевтической практике. Он является первым 15-членным макролидом группы азалидов, содержащим атом азота в агликоновом кольце эритромицина. Механизм действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в бактериальной клетке на уровне связывания с 50S субъединицами рибосом в чувствительных микроорганизмах.

По действию макролиды являются бактериостатиками, однако, создавая высокие концентрации в тканях, азитромицин может оказывать двойное действие: бактерицидное, а в низких концентрациях – бактериостатическое. Азитромицин проявляет бактерицидную активность в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* [6].

Многочисленные исследования показывают, что наиболее частыми (до 60%) бактериальными возбудителями ВП являются пневмококки, микоплазмы и гемофильные палочки. Реже встречаются хламидии, стафилококки, клебсиеллы, легионеллы, представители семейства энтеробактерий [7, 8]. У лиц молодого возраста пневмонии чаще вызываются монокультурой возбудителя (обычно пневмококками), а у пожилых – ассоциациями бактерий, зачастую представленными сочетанием грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [9]. Частота микоплазменных и хламидийных пневмоний колеблется в зависимости от эпидемиологической ситуации. Что же касается выделения стафилококков и энтеробактерий при ВП, то чаще всего это случается у больных пожилого возраста, а также у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями (сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями легких, анемией и др.), для которых характерен высокий риск инфицирования.

Азитромицин имеет широкий спектр антимикробного действия, включающий грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *N. gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*), анаэробы (*Bacteroides bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus*, *Clostridium perfringens*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*), микобактерии (*Mycobacteria avium* complex), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*), спирохеты (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*) [6].

Азитромицин стоит на первом месте среди макролидов по активности в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *Brucella melitensis*, *Rickettsia rickettsii*, включая их β -лактомазопродуцирующие штаммы. Азитромицин *in vitro* незначительно активнее эритромицина в отношении хламидий, мико- и уреоплазм, несколько более активен в отношении легионелл. Однако *in vivo* эффективность азитромицина в отношении этих внутриклеточных патогенов во много раз выше из-за его высокой способности проникать внутрь клетки [6].

С учетом того, что в последние годы существенно возросла роль внутриклеточных микроорганизмов (хламидий, микоплазм, легионелл) в этиологии ВП (доля легионеллезной инфекции составляет 1-27%, хламидийной – 6-20%) [10], а до 40% случаев ВП обусловлены сочетанием типичных и атипичных возбудителей [11], эмпирическая антибактериальная терапия ВП должна обязательно включать препарат, активный в отношении этих возбудителей. В частности, препаратом выбора может стать азитромицин [12].

Резистентность микроорганизмов к макролидам

Одним из преимуществ макролидов перед β -лактамами является их устойчивость к разрушающему действию β -лактамаз. В связи с этим часто выделяющиеся у пациентов с обострением хронического бронхита *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующие

β -лактамазы, обычно оказываются чувствительными к макролидам при резистентности их к пенициллинам. Развитие резистентности к макролидам основывается на наличии изначально резистентных (мутантных) штаммов некоторых грамположительных кокков, что в ряде случаев может ограничивать применение некоторых препаратов данной группы. Резистентность к макролидам может развиваться посредством трех различных механизмов: модификации клеток-мишеней (рибосомальной субъединицы 50S), инактивации и активного выведения препарата. Резистентность к макролидам в результате мутации очень редко наблюдается в клинических культурах. Наиболее часто встречающимся механизмом является посттранскрипционная модификация рибосомальной РНК 23S путем деметилирования остатка аденина [13]. В результате нарушается комплементарность антибиотика-макролида к рибосоме – и препарат не может оказывать свое действие. Данная резистентность является перекрестной с 14- и 15-членными макролидами, стрептограминами, линкозамидами и хлорамфениколом, но не с 16-членными макролидами. При этом гены метилаз (ферментов, индуцирующих метилирование) могут наследоваться бактериальными клетками или передаваться через плазмиды [14].

В России устойчивость пневмококков к макролидам, по данным многоцентрового исследования ПеГАС I-II (1999-2005), не превышала 6,4-8,8%. Резистентность β -гемолитического стрептококка группы А к препаратам этой группы составляет от 2,0 до 20,5%. Метициллинрезистентные штаммы стафилококка устойчивы ко всем макролидам. Не выявлено развития устойчивости к макролидам у *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и атипичных возбудителей (микоплазмы, хламидий, легионелл) [6, 15]. Таким образом, в нашей стране резистентность типичных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей к макролидам в целом и к азитромицину в частности не является в настоящее время серьезной медицинской проблемой.

Фармакокинетика азитромицина

После приема 0,5 г азитромицина площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) «концентрация/время» (0-72 ч) составляет 4,3 мг \times ч/л, максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) – 0,5 мкг/мл, время для достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{max}) – 2,2 ч. Биодоступность азитромицина при приеме внутрь составляет 38%. В отличие от эритромицина азитромицин обладает

Продолжение на стр. 32.

Использование азитромицина (Сумамеда) в терапевтической практике

Продолжение. Начало на стр. 31.

стабильностью по отношению к кислой среде желудка и проявляет более высокую активность в отношении гемофильной палочки [16]. При приеме капсул пища снижает величину C_{max} на 52%, а ПФК — на 43%. При пероральном приеме суспензии C_{max} под влиянием пищи снижается на 56%, но величина ПФК при этом существенно не меняется. Антациды, содержащие соли магния и алюминия, также уменьшают C_{max} . Поэтому азитромицин следует принимать за 1 ч до либо через 2 ч после приема пищи или антацидов.

После приема внутрь азитромицин создает высокие концентрации в тканях, значительно превышающие плазменные. Благодаря хорошей растворимости в липидах азитромицин легко проникает в ткани и биологические жидкости, причем значительная его часть поглощается полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Фагоциты, «нагруженные» азитромицином, при миграции транспортируют его в очаг воспаления, где создается концентрация антибиотика на 24-36% выше, чем в здоровых тканях.

По способности проникать через гистогематические барьеры (кроме гематоэнцефалического) азитромицин превосходит β -лактамы и аминогликозиды. Среди макролидов азитромицин создает самую высокую тканевую концентрацию (в 10-100 раз превышающую сывороточную), поэтому его уровень в плазме крови низкий. В наиболее высоких концентрациях азитромицин обнаруживается в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, альвеолярной жидкости, лимфатических узлах, печени, почках, в меньших (однако более чем в 10 раз превышающих сывороточные) — в мышечной и жировой тканях. Через 24-96 ч после приема азитромицина его концентрация в слезистой оболочке бронхов в 200 раз, а в бронхиальном секрете в 80 раз выше по сравнению с сывороточной. Объем распределения составляет 31,1 л/кг [17].

Азитромицин лишь частично метаболизируется в печени. Макролиды подвергаются биотрансформации в печени при участии цитохрома P450 и выводятся с желчью в виде активных или неактивных метаболитов и в неизменном виде. Способность макролидов вступать в лекарственные взаимодействия преимущественно определяется их влиянием на ферменты системы цитохрома P450 в печени. По степени угнетения цитохрома P450 они располагаются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Таким образом, в отношении лекарственных взаимодействий азитромицин более безопасен, чем большинство других макролидов. 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 [18].

Азитромицин выводится преимущественно в активной форме через желудочно-кишечный тракт. Около 6% принятой дозы экскретируется в неизменном виде с мочой. Среди макролидов у азитромицина самый длинный период полувыведения ($T_{1/2}$) — 35-50 ч, при многократном приеме — до 48-96 ч, что позволяет назначать антибиотик 1 раз в сутки. Период полувыведения из тканей значительно больше. Терапевтическая концентрация азитромицина в тканях сохраняется до 5-7 дней после отмены.

Дополнительные эффекты макролидов

Кроме прямого антимикробного действия на микробную клетку, некоторые антибиотики, например макролиды, отличаются наличием дополнительных свойств, усиливающих их эффективность в условиях макроорганизма. Так, постантибиотический эффект проявляется в виде отсутствия возобновления роста бактерий, несмотря на выведение антибиотика из организма. Он присущ фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам [19]. Субингибирующий, или суб-МПК (минимальная подавляющая концентрация)-постантибиотический, эффект заключается в блокаде рибосомальной транслокации на фоне небольших концентраций макролидов. Его следствием может быть снижение вирулентности микрофлоры. В связи со структурно-функциональными изменениями, происходящими под влиянием субингибирующих концентраций макролидов, бактерии (например, синегнойная палочка) становятся более чувствительными к действию естественных защитных сил макроорганизма.

Этот эффект трудно использовать в схемах терапии, поскольку применение антибиотиков в субингибирующих концентрациях может быть причиной возрастания устойчивости к ним. Его применяют как тест при оценке распределения бактериальной популяции по степени антибиотикочувствительности и доли в ней резистентных особей, большое число которых может свидетельствовать о признаках формирования устойчивости [20]. Микроорганизмы, в т. ч. обычно резистентные к антибиотикам, становятся более чувствительными к факторам иммунной защиты. Азитромицин проявляет постантибиотический и суб-МПК-постантибиотический эффекты в отношении *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila* [20].

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает противовоспалительным

и иммуномодулирующим действием [6]. Макролиды повышают активность Т-киллеров, усиливают фагоцитарную активность и мигрируют макрофагов в очаг воспаления. Противовоспалительное действие азитромицина в наибольшей степени проявляется при длительном приеме. Это его свойство успешно используется при лечении пациентов с муковисцидозом, не отвечающих на стандартную терапию [21].

Несмотря на то что азитромицин обладает высокой тканевой и внутриклеточной аккумуляцией, он является нетоксичным и безопасным антибиотиком, что объясняется однонаправленным действием с защитными механизмами макроорганизма. Хотя макролиды в целом имеют благоприятный профиль безопасности, азитромицин характеризуется рядом преимуществ перед другими препаратами этой группы и по показателю переносимости. Наиболее распространенными побочными эффектами макролидов являются гастроинтестинальные нарушения. Эти препараты способны стимулировать мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, что приводит к усилению перистальтики и развитию диареи. По сравнению с другими макролидами азитромицин практически не влияет на функцию органов пищеварения [22]. Некоторые макролиды (эритромицин, азитромицин и др.) могут быть использованы для лечения различных инфекций в период беременности и лактации [23]. В отличие от терапии β -лактамами антибиотиками дисбактериоз и связанные с ним осложнения при лечении азитромицином не развиваются, поскольку он, как и остальные макролиды, не оказывает влияния на нормальную микрофлору кишечника [6].

По сравнению с многими другими антибиотиками азитромицин обладает лучшим профилем безопасности, а также позитивными неантибиотическими эффектами, что важно при использовании в педиатрической и геронтологической практике [4].

Заключение

Азитромицин (Сумамед) отвечает всем требованиям «идеального» антибиотика для терапевтической практики и может использоваться как препарат первой линии в эмпирической терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей в повседневных назначениях врачей амбулаторного и стационарного звеньев.

Литература

- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest*; 1995;108 (Suppl.): 43-52.
- Fine M. Aetiology and incidence of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5 (Suppl. 4): S 127-35.
- Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. *New Engl J Med* 1995; 14: 1618-24.
- Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia for adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.

- Murphy S.L. Deaths final data for 1998. *Nat Vital Stat Rep* 2000; 48: 1-106.
- Лукьянов С.В. Клиническая фармакология макролидов // *Consilium medicum*, 2004; 6 (10): 769-73.
- Синопальников А.М., Фесенко О.В. Российские медицинские вести. 1998. № 3. С. 69-74.
- Lynch J.P. In: *Pulmonary Disease Diagnosis and Therapy*. Khan M.G., Lurch J.P. eds. 1997: 297-374.
- Ионинов В.Е. Клиническая фармакология и терапия. 1994. № 2. С. 49-52.
- Cosentini R., Blast F., et al. Community-acquired pneumonia: role of atypical organisms. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 527-34.
- Gleason P.P. The emerging role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (Pt2): 2-11S.
- Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *European Study on Community-acquired Pneumonia < ESCAP> Committee. Cur Resp* 1998; 14: 986-91.
- Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar I.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 31-40.
- Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin — spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical applications. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 161-173.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006. № 8. С. 33-47.
- Pass R.J. Erythromycin, clarithromycin and azithromycin: use of frequency distribution curves, scattergrams and regression analyses to compare in vitro activities and describe cross-resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2080-86.
- Bryskier A., Bergogne-Berezin E. Macrolides. In: *Antibacterial and antifungal agents* Bryskier A., editor. ASM Press (Washington DC), 2005.
- Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int Antimicrob Agents* 2001; 18 (Suppl 1): S71-76.
- Li R.S., Lee S.W., Kong C.H. Correlation between bactericidal activity and postantibiotic effect for five antibiotic with different mechanisms of action. *Antimicrob Chemother* 1997; 40: 39-45.
- Fang G.O., Stout I.E., Yu V.L. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup I. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans 1996; abstr. A 91.
- Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 978-84.
- Treadway G., Pontani D., Reisman A. The safety of azithromycin in the treatment of adults with community-acquired respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 189-94.
- Карпов О.И., Зайцев А.Л. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. — СПб., 2003. — 452 с.
- Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (suppl. C): 143-49.
- Rapp R.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: Enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (7-8): 785-93.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008. № 10 (1). С. 50-58.
- Белоусов Ю.Б., Шмат С.С., Селевина Т.Г. и др. Фармакоэкономика лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях // *Пульмонология*. 2000. № 3.
- Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых // *Фарматека*. 2003. № 13. С. 78-87.
- Карпов О.И. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения азитромицина (сумамеда) при инфекциях дыхательных путей // *Клиническая фармакология и терапия*. 1997. № 4. С. 30-35.
- Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденция противостояния // *Фарматека*. 2004. № 3/4. С. 34-38.

Статья печатается в сокращении.
Фарматека, 2009, № 19 (193).