

Азитромицин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

Азитромицин – пероральный антибиотик группы макролидов. Спектр противомикробной активности, фармакокинетические особенности и профиль безопасности азитромицина, а также длительный опыт применения в клинической практике, наличие различных лекарственных форм и возможность назначения короткими курсами делают целесообразным его использование как препарата выбора при лечении амбулаторных инфекций нижних дыхательных путей (НДП) – внебольничной пневмонии (ВП) и обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Макролидные антибиотики в настоящее время лидируют по частоте назначений при внебольничных инфекциях. Это обусловлено спектром их противомикробной активности, хорошей переносимостью по сравнению с другими группами антибиотиков, отсутствием перекрестных аллергических реакций с β-лактамами (пенициллинами, аминопенициллинами, цефалоспоридами, карбапенемами) и высокой активностью в отношении атипичных возбудителей. Самым назначаемым антибиотиком из группы макролидов является азитромицин, который вошел как в зарубежные, так и в отечественные рекомендации по эмпирической терапии инфекций НДП (ВП и ХОБЛ). Популярность препарата обусловлена его уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, обеспечивающими высокую эффективность и безопасность; разнообразием форм выпуска, что делает возможным назначать азитромицин в любых ситуациях и короткими курсами. Однако фармакоэпидемиологические исследования, проведенные среди врачей общей практики, свидетельствуют о том, что очень многие из них не знакомы с клинико-фармакологическими свойствами данного противомикробного препарата [1].

Азитромицин является первым представителем группы полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков – азалидов, полученных путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо классического макролида эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода. Такая модификация химической структуры обуславливает улучшенную фармакокинетику азитромицина, в частности более стабильное всасывание из желудочно-кишечного тракта и более высокую биодоступность.

Клинико-фармакологические свойства

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает бактериостатическим действием. Однако благодаря способности создавать высокие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток, препарат может действовать бактерицидно (в т. ч. на *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) [2].

Механизм антибактериального действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы. Это обуславливает избирательную токсичность препарата для микроорганизмов, поскольку в организме человека рибосомальные 50S-субъединицы отсутствуют [2, 3].

Азитромицин высокоактивен в отношении многих грамположительных кокков – *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, метициллиночувствительных штаммов *S. aureus*. Следует отметить, что стафилококки и стрептококки, устойчивые к эритромицину, резистентны и к азитромицину. Азитромицин не действует на метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA).

Из грамтрицательных микроорганизмов азитромицин активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis* и является самым активным среди макролидов в отношении *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, причем его активность в отношении этого возбудителя в 2–8 раз выше, чем у эритромицина. Азитромицин активен в отношении *Campylobacter* spp., *Bordetella pertussis*, *Bartonella* spp. В отличие от других макролидов азитромицин действует на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*: кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы.

Важной микробиологической характеристикой азитромицина является высокая активность в отношении внутриклеточных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Legionella pneumophila*), спирохет (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*) и некоторых простейших (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp.) [2–5].

Эффекты, не связанные с противомикробной активностью

В последние годы получены данные экспериментальных и клинических исследований, продемонстрировавшие новые свойства макролидных антибиотиков. Оказалось, что макролиды, в т. ч. и азитромицин, оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действия.

При остром инфекционном процессе иммуномодулирующее действие азитромицина дополняет его антибактериальную активность [7, 8]. Способность препарата накапливаться и сохраняться в высоких концентрациях в воспалительных клетках позволяет использовать его короткими курсами (5-, 3-дневными), а в последнее время и в качестве однократной дозы, что в сочетании с иммуномодулирующим действием объясняет популярность его применения [7].

Воздействие макролидов на иммунную систему связано с их влиянием на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз нейтрофилов [9]. Выделяют две фазы иммуномодулирующего действия макролидов. Первая фаза состоит

в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва (потребления кислорода, необходимого для осуществления функций макрофагов), что стимулирует функционирование защитных механизмов организма. Этот процесс при использовании азитромицина развивается быстро и так же быстро угасает, поэтому образующиеся высокоактивные свободные радикалы кислорода не оказывают повреждающего действия на ткани. В отсутствие инфекции азитромицин подавляет оксидативный стресс, что указывает на наличие ранней фазы только при присутствии возбудителя [10]. При достижении эрадикации бактерий азитромицин уменьшает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, 6, 8 и фактора некроза опухоли α), что способствует минимизации выраженности воспалительной реакции (вторая фаза действия).

Уникальной способностью азитромицина является не только стимуляция иммунной защиты, но и прекращение активации по мере стихания инфекционного процесса. В этот период препарат активирует апоптоз нейтрофилов, что останавливает процессы локального повреждения и предохраняет клетки хозяина от потенциального вовлечения в уже становящийся ненужным иммунный ответ [11, 12].

Противовоспалительная активность азитромицина проявляется в виде уменьшения гиперреактивности бронхов и выраженности бронхоконстрикции, что, возможно, связано с угнетением высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний [13].

Фармакокинетика

Азитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока. Пища не влияет на биодоступность антибиотика при его приеме в виде суспензии, но в 2 раза уменьшает объем и скорость всасывания при приеме капсул [14, 15].

Биодоступность азитромицина при приеме внутрь составляет около 40%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5–3,0 ч после приема препарата в дозе 500 мг и равна 0,30–0,45 мг/л. При курсовом 3- или 5-дневном приеме возможны колебания концентрации вследствие поглощения антибиотика тканями и его последующего высвобождения [2, 3, 15].

Азитромицин следует принимать перед едой, т. к. прием пищи, по некоторым данным, снижает его биодоступность [16]. Однако результаты исследований по оценке влияния пищи на биодоступность различных лекарственных форм (таблетки по 125 и 500 мг) показали, что препарат

можно назначать независимо от приема пищи.

Связывание с белками плазмы крови зависит от концентрации препарата в сыворотке крови и варьирует от 37 до 51%. Благодаря высокой липофильности азитромицин хорошо распределяется в организме, проникает во многие органы и ткани, создавая высокие тканевые концентрации. C_{max} препарата достигается через 2,50–2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Наиболее высокие концентрации азитромицина обнаруживаются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, альвеолярной жидкости, экссудате среднего уха [2, 17].

В тканях азитромицин локализуется внутриклеточно, преимущественно в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют наиболее объемный и стабильный его резервуар.

По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами [18]. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий, где и происходит его выделение из клеток, что позволяет создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации препарата. Концентрация антибиотика в очаге воспаления на 24–36% выше, чем в здоровых тканях, и сохраняется в нем в течение 5–7 дней после приема препарата [19, 20].

Особенностями азитромицина, отличающими его от других макролидов, являются длительный период выведения, по данным различных авторов, составляющий от 32 до 55 ч [18], и способность создавать высокие тканевые концентрации [2, 20].

Азитромицин медленно высвобождается из тканей, что удлиняет его элиминацию и позволяет назначать препарат один раз в сутки [5, 21]. Антибиотик выводится из организма преимущественно в неизменном виде с желчью, и только 6–14% введенной дозы экскретируется с мочой. Выведение азитромицина происходит в два этапа: $T_{1/2}$ составляет 14–20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч – в интервале от 24 до 72 ч.

Преимуществами азитромицина перед другими макролидами, а также большинством других антибиотиков являются однократный прием в сутки и короткий курс лечения, что очень удобно для пациентов и значительно повышает их приверженность к терапии.

Профиль безопасности

Макролиды являются одной из самых безопасных групп противомикробных препаратов. Хорошая переносимость азитромицина подтверждена результатами многочисленных исследований, посвященных изучению безопасности препарата. Согласно данным

Продолжение на стр. 32.

Азитромицин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 31.

метаанализа 45 клинических исследований, проведенного G. Treadway и D. Pontani [20], общая частота нежелательных явлений составила 8,7%, в большинстве случаев (5,4%) это были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, протекающие в легкой или среднетяжелой формах. Частота отмены азитромицина из-за нежелательных реакций составила 0,7% при инфекциях НДП и 0,8% при инфекциях верхних дыхательных путей [21]. Иногда (<1% случаев) встречались побочные явления со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем, кожи, печени [20].

Безопасность фармакотерапии также определяется способностью лекарственных средств вступать во взаимодействие с другими препаратами. В отношении лекарственных взаимодействий азитромицин более безопасен, чем большинство других макролидов, поскольку по сравнению с ними он в меньшей степени влияет на активность печеночной ферментной системы цитохрома P450 [15].

Клиническое применение азитромицина

Наряду с другими макролидами азитромицин является препаратом выбора при лечении нетяжелых инфекций НДП у амбулаторных больных.

Внебольничная пневмония

Выбор антибактериальных препаратов для лечения ВП проводится эмпирически в связи со сложностью идентификации возбудителя и основывается на данных о частоте встречаемости патогенов в различных возрастных группах, локальном уровне антибиотикорезистентности и клинической симптоматике. Основным возбудителем ВП остается *S. pneumoniae*. В современных условиях в этиологии ВП возрастает роль атипичных микроорганизмов, в т. ч. *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*. Значительно реже пневмонию вызывают *H. influenzae*, *S. aureus*, а также клебсиелла и другие энтеробактерии. Особую проблему для клиницистов составляет рост резистентности *S. pneumoniae* к различным классам антибиотиков, которая отмечается во многих странах мира [22, 23].

В частности, обращают на себя внимание рост и распространение резистентности *S. pneumoniae* к макролидам, что может ограничить клиническую эффективность и возможность использования данного класса антибиотиков в будущем. Например, частота выделения пневмококков, резистентных к макролидам, колеблется от 4% в Скандинавии до 80% в Испании, Франции и странах Азии [24]. Для России резистентность респираторных патогенов к макролидам в целом и к азитромицину в частности пока не является значимой проблемой. По данным мониторинга антибиотикорезистентности, активность этого препарата в отношении пневмококков остается высокой: частота выделения устойчивых штаммов пневмококка к азитромицину составляла

в 1999–2003 гг. 8,2%, в 2004–2005 гг. 6,4% [25], а штаммы *H. influenzae*, устойчивые к этому препарату, не были выявлены. До настоящего времени не зарегистрирована клинически значимая резистентность к макролидам атипичных возбудителей (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*) [26].

В практических рекомендациях Российского респираторного общества по эмпирической терапии ВП макролиды являются препаратами выбора у амбулаторных больных в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, не получавших антибактериальных средств в последние 3 мес [26]. Больным с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, почечная и сердечная недостаточность, злокачественные новообразования) макролиды назначают в комбинации с β -лактамами антибиотиками [27]. Преимуществами азитромицина перед другими макролидами, а также перед большинством других антибиотиков являются однократный прием в сутки и короткий курс лечения.

Эффективность азитромицина при ВП доказана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях. Препаратами сравнения были макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), пенициллины (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, бензилпенициллин), цефалоспорины (цефаклор, цефуроксим аксетил, цефтибутен) и респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин). Эффективность коротких (3- и 5-дневных) курсов азитромицина была высокой и в большинстве исследований оказалась сопоставимой с таковой 10-дневных курсов лечения препаратами сравнения, а в ряде случаев превосходила последние (амоксциллин/клавуланат, эритромицин, бензилпенициллин и цефтибутен) [28].

Эффективность монотерапии азитромицином у госпитализированных больных ВП также подтверждена в ряде клинических исследований. По данным R. Feldman и соавт. [29], средняя длительность госпитализации пациентов в группе этого препарата была достоверно ниже (4,35 дня), чем в двух других группах (5,73 и 6,21 дня; $p=0,002$ и $p<0,001$), при одинаковых клинических исходах. Сходные результаты получены в другом исследовании у 92 госпитализированных больных ВП, у которых сравнивали эффективность монотерапии азитромицином и другими парентеральными антибиотиками [30]. Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов, получавших этот препарат, была в 2 раза меньше, чем в группе сравнения (4,6 и 9,7 дня; $p=0,0001$).

В открытом рандомизированном исследовании у 202 госпитализированных больных ВП сравнивали эффективность ступенчатой монотерапии азитромицином и цефуроксимом/эритромицином [31]. По клинической эффективности две схемы не различались (выздоровление или улучшение у 77 и 74% больных соответственно), хотя средняя длительность

терапии в группе азитромицина была достоверно меньше ($p<0,05$).

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при ХОБЛ являются увеличение количества отделяемой гнойной мокроты и/или появление гнойной мокроты и увеличение одышки. Среди бактериальных возбудителей обострений ХОБЛ лидируют *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. По сравнению с другими макролидами азитромицин характеризуется более выраженным действием в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Его минимальная подавляющая концентрация в отношении *H. influenzae* составляет 2 мкг/мл, эритромицина — 8 мкг/мл, кларитромицина — 16 мкг/мл [32]. Благодаря мукоурегирующему действию азитромицин оказывает благоприятное влияние на клиренс назального и бронхиального секрета, повышая его эластичность и снижая вязкость [33]. В субингибирующих концентрациях он способен уменьшать степень колонизации в воздухоносных путях *P. aeruginosa* и *P. mirabilis*, что позволяет использовать этот препарат в лечении пациентов с ХОБЛ и бронхоэктазами [34, 35].

Заключение

Азитромицин — один из наиболее популярных макролидных антибиотиков, сочетающий высокую активность в отношении микроорганизмов, ответственных за развитие внебольничных инфекций респираторного тракта, и уникальную неантибактериальную активность (иммуномодулирующее, противовоспалительное и мукоурегирующее действия).

Благодаря уникальным фармакокинетическим характеристикам, благоприятному профилю безопасности и удобному режиму дозирования азитромицин может применяться в лечении амбулаторных инфекций НДП (ВП и обострений ХОБЛ).

Литература

- Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма: фармакодинамика/иммуномодуляция // *Клин. фармакол. тер.* 2005. № 14. С. 20–23.
- Azithromycin. Drug Facts and Comparisons. 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. Accessed 3/16/05.
- Zithromax® prescribing information. Pfizer Inc., January 2004.
- Scoreaux B., Ouadrhiri Y., Anzalone G., et al. Intracellular activity of azithromycin in relation to its cellular disposition towards bacteria infecting distinct subcellular compartments. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.1.7.
- Sallow C.H., Amsden G.W. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother* 1992; 26:1253–61.
- Young L.S. Macrolides as antimicrobial agents. 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: 121–9.
- Amsden G.W. 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.
- Woo P.C., Lau S.K., Yuen K.-Y. Macrolides as immunomodulatory agents. *Curr Med Chem* 2002; 1: 131–41.
- Omura S. *Macrolide Antibiotics*. 2nd edition. Academic Press; 2002.
- Hand W.L., Hand D.L., Vasquer Y. Increased polymorphonuclear leukocyte respiratory burst function in

- type 2 diabetes. *Diabet Res Clin Pract* 2006 Sep 5.
- Kadota J., Mizunoe S., Kishi K. et al. Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25 (3): 216–20.
- Kolling U.K., Hansen F., Braun J., et al. Leukocyte response and anti-inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2001; 56: 121–25.
- Steigbigel N.H. Macrolides and clindamycin. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Mendell G.L., Bennet J.E., Dolin R. (eds.). New York, etc., 1995: 334–46.
- Wildfeuer A., Laufen H., et al. Comparison of pharmacokinetics of three-day regimens azithromycin in plasma and urine. *J Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31: 51–56.
- Amsden G.W. Review of the new macrolides and azalide. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.1.3.
- Foulds G., Luke D.R., Teng R., et al. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (suppl. C): 37–44.
- Onodera S., Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin. 3rd ICMAS. Lisbon 1996; abstr. 414.
- Retzema J., Girard A., Schelkly W., et al. Spectrum and mode of action of azithromycin, a new 15-membered ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1930–47.
- Girard A.E., Cimochowski C.R., Faiella J.A. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (suppl. C): 9–19.
- Treadway G., Pontani D. Pediatric safety of azithromycin: world-wide experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (suppl. 0): 143–149.
- Ioannidis J.P.A., Contopoulos-Ioannidis D.G., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 677–89.
- Hoban D., Felmigham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S1): 49–59.
- Felmigham D., Reinert R.R., Hirakata Y., et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S1): 25–37.
- Heilmann K., Beekmann S., Richter S., et al. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in 2003 — results of the Multinational GRASP Surveillance Program. *Proceedings of 14th ECCMID*, Prague, Czech Republic 2004. Abstr. P1130.
- Козлов П.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *Клин. микробиол. антимикроб. химотер.* 2006. № 8. С. 33–47.
- Авдеев С.Н. Роль макролидов в терапии внебольничной пневмонии. XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург. 2006. С. 4–6.
- Lonks I., Garon J., Gomez L., et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *S. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 556–64.
- Моисеев С.В. и др. Азитромицин: старые и новые показания // *Клин. фармакол. тер.* 2001. № 10. С. 52–58.
- Feldman R., Rhew D., Wong J. et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A 3 1/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163: 1718–26.
- Lentino J., Krasnicka B. Association between initial empirical therapy and decreased length of stay among veteran patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 61–66.
- Plouffe J., Schwartz D., Kolokathis A., et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796–802.
- Захарьева Н.В., Карпов О.И. Применение макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // *Рус. мед. журнал.* 2007. Т. 15. № 18. С. 1306–08.
- Иоников В.Е. Антибиотики-макролиды в пульмонологической практике // *Атмосфера: пульмонол. алергол.* 2004. № 2. С. 24–26.
- Bartlett I. *Management of Respiratory Tract Infections*. Lippincott & Wilkins, 2001, p. 277.
- Белобородов В.Б. Роль азитромицина в лечении острых инфекций нижних дыхательных путей // *РМЖ.* 2006. Т. 14. № 7. С. 532–35.

Статья печатается в сокращении.
Фарматека 2009, №12 (186).

