

# Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя

**История рождения класса макролидных антибиотиков датируется 1952 г., когда из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Palau, был выделен эритромицин, с успехом применявшийся в течение многих последующих лет при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей и пр. Однако низкая биодоступность эритромицина при приеме внутрь, большое число нежелательных явлений и быстрая элиминация, требующая частого повторного приема препарата, с одной стороны, и осознание клинического значения в патологии человека таких возбудителей, как *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydomphila spp.*, *Campylobacter spp.* и других внутриклеточных патогенов, — с другой, послужили толчком к созданию новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью, привлекательным профилем безопасности и широким спектром противомикробного действия.**

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков и их производных. По происхождению антибиотики этого класса подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства. Основу всех макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода макролидные антибиотики подразделяются на 14-членные (природные — эритромицин, олеандомицин; полусинтетические — кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды) — азитромицин (полусинтетический препарат) и 16-членные (природные — спирамицин, джозамицин, мидекамицин; полусинтетические — рокситромицин, мидекамицина ацетат). Пролкарства представляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, характеризующиеся большей кислотоустойчивостью и, соответственно, более высокой биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

Оптимальные фармакологические характеристики, высокая противомикробная активность, в том числе в отношении внутриклеточных микроорганизмов, хорошая переносимость позволили макролидам занять одно из ведущих мест в лечении многих инфекций. Как свидетельствуют результаты маркетинговых исследований, в настоящее время «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин) являются одними из наиболее востребованных антибиотиков. Так, согласно отчетам Европейского общества противомикробной химиотерапии (ESAC), макролиды занимают второе место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам. По данным L.F. McCaig и соавт., использование «новых» макролидов (азитромицина и кларитромицина) в 1992–2000 гг. в США увеличилось практически в четыре раза, в то время как применение эритромицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов сократилось.

Австрийскими учеными был проведен анализ многолетней динамики использования антибактериальных препаратов различных классов с 1998 по 2007 год, который свидетельствует о неуклонном росте потребления «современных» макролидов; напротив, использование эритромицина за указанный период сократилось на 75%. В данном исследовании мы также находим свидетельства роста потребления именно азитромицина (количество упаковок препарата на 1000 человек) на 24,7%, в то время как этот показатель у кларитромицина снизился на 9,9%. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата является осознание значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра его клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

## Общая характеристика азитромицина

В 1981 г. руководимая Slobodan Dokic исследовательская группа фармацевтической компании Pliva (Хорватия) путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода синтезировала новый антибиотик, отнесенный к группе полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков — азалидов, в которой азитромицин до настоящего времени остается единственным представителем. В 1988 г. по завершении многочисленных доклинических и клинических испытаний азитромицин был выведен на мировой фармацевтический рынок; в этом же году он под торговым названием Сумамед® был зарегистрирован в РФ.

Механизм действия азитромицина аналогичен таковому других макролидов — в его основе лежит ингибирование РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы, чувствительной к действию антибиотика бактерии. Антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и/или транслокации, в результате преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы. Характер противомикробного действия макролидов бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика, размера инокулюма и рН среды) в отношении таких микроорганизмов, как *S. pneumoniae* и *S. ruogenes*, возможен и бактерицидный эффект. Данное свойство наиболее выражено именно у азитромицина за счет создания высоких внутриклеточных концентраций. Кроме этого, азитромицин характеризуется наличием значимого постантибиотического и суб-МПК-эффекта в отношении *S. pneumoniae*, *S. ruogenes*, *H. influenzae* и *L. pneumophila*. При этом продолжительность постантибиотического эффекта против гемофильной палочки и *L. pneumophila* превосходит таковую кларитромицина.

Азитромицин активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей, при этом его значимыми отличиями являются более высокая активность против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, и наивысшая среди всех макролидов активность в отношении *M. pneumoniae*. Как и другие макролиды, азитромицин не активен в отношении грамотрицательных энтеробактерий.

Основными механизмами развития резистентности к макролидам являются модификация мишени действия и активное выведение препарата (эффлюкс) из микробной клетки. Модификация мишени действия реализуется путем выработки микроорганизмами фермента метилазы, вследствие чего макролиды теряют способность связывания с рибосомами. Кроме макролидов, противомикробное действие, связанное с воздействием на 50S-субъединицы рибосом, характерно

для линкозамидов и стрептограмина В. В этой связи формирование данного механизма резистентности сопровождается формированием перекрестной устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. Активное выведение антибиотика опосредуется через способность грамположительных бактерий синтезировать белок, присоединяющийся к макролидам и способствующий их выведению из бактериальной клетки (М-фенотип резистентности). Следует отметить, что выведены из микробной клетки могут быть лишь 14- и 15-членные макролиды, соответственно, чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется. Данный тип резистентности нередко преодолевается высокими концентрациями антибиотиков.

Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличают препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, не оказывает ингибирующего влияния на микросомальную систему цитохрома P450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, характеризуется низкой вероятностью лекарственных взаимодействий.

Уникальными свойствами препарата являются длительный период полувыведения, составляющий в среднем 68 ч, что позволяет принимать его один раз в сутки, и высокий тканевой аффинитет. Максимальное накопление препарата наблюдается в легочной ткани, бронхоальвеолярной жидкости, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой желудочно-кишечного тракта, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, плаценте. Антибиотик обладает способностью накапливаться в фибробластах, альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах, создавая в них концентрации, во много раз превышающие таковые в сыворотке крови. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий, где под влиянием микробных стимулов происходит выделение препарата из клеток, что позволяет создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации азитромицина в очаге инфекции.

Помимо противомикробного действия, азитромицин обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и муко-регулирующим свойствами. Антибиотик способен подавлять активность свободно-радикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа, — при этом усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза. Кроме этого, антибиотик обладает муко-регулирующим действием, оказывая благоприятное влияние на клиренс

бронхиального и назального секретов. Существуют данные о том, что макролиды, в том числе и азитромицин, способны тормозить экспрессию факторов вирулентности *P. aeruginosa* и *P. mirabilis*, препятствуют их адгезии на слизистой оболочке дыхательных путей и тем самым снижают выраженность колонизации бронхиального дерева данными микроорганизмами.

Современные макролиды (азитромицин и кларитромицин) являются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным метаанализа, включавшего 45 клинических исследований, общая частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме азитромицина составила 8,7%, наиболее типичными из которых являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея. В другом метаанализе было показано, что частота отмены азитромицина из-за НЯ при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составила 0,7 и 0,8% соответственно. В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, также при его применении не отмечается удлинение интервала QT. При внутривенной инфузии азитромицин переносится лучше, чем эритромицин и кларитромицин. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с маловероятным риском токсического действия на плод (категория В по классификации FDA).

В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин обладает минимальным уровнем лекарственных взаимодействий (не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином, варфаринем, рифабутинем и др.). При одновременном приеме с антацидами всасывание азитромицина может нарушаться.

Фармакокинетические характеристики препарата позволяют принимать его один раз в сутки и модифицировать длительность терапии при ряде нетяжелых инфекций респираторного тракта до 5- или 3-дневного курса. Такой подход позволяет достичь высокого, а подчас и абсолютного комплайенса пациента, следствием которого является прогнозируемая высокая эффективность назначенного лечения. Привлекательность коротких курсов азитромицина также обусловлена снижением экономических затрат и уменьшением числа побочных явлений, что сопровождается улучшением качества жизни пациента. Кроме того, короткие курсы терапии характеризуются меньшей вероятностью селекции антибиотикорезистентных возбудителей по сравнению со стандартными по продолжительности схемами лечения.

Стоит отметить, что существенных различий в фармакокинетике антибиотика (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3- и 5-дневных курсов лечения не обнаружено. В связи с этим наиболее привлекательным как с клинической, так и с экономической точки зрения является 3-дневное применение азитромицина, что нашло свое отражение в рекомендациях FDA. Согласно этим рекомендациям данный режим терапии (либо однократное применение антибиотика) может использоваться при лечении ряда амбулаторных инфекций: внебольничной пневмонии (ВП), острого бактериального риносинусита (ОБРС), острого среднего отита, обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Продолжение на стр. 38.

# Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя

Продолжение. Начало на стр. 37.

Относительно недавнее появление лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения позволяет применять препарат для лечения госпитализированных пациентов с ВП, в том числе в режиме ступенчатой терапии.

## Клиническое применение азитромицина в пульмонологии

### Острый бактериальный тонзиллит/фарингит

Ведущее значение в возникновении острого бактериального тонзиллита/фарингита принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) — 15-30% случаев заболевания у детей и 5-17% случаев у взрослых, значительно реже (≤5%) заболевание вызывают стрептококки групп С и G, а также другие микроорганизмы — анаэробы, спирохеты, возбудитель дифтерии. Препаратом выбора для лечения острого бактериального тонзиллита является феноксиметилпенициллин. У пациентов с аллергией на β-лактамы применяются макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин). По данным ряда исследований, макролиды не уступают феноксиметилпенициллину по эффективности терапии, обеспечивая надежную эрадикацию БГСА из миндалин. Азитромицин более привлекателен вследствие возможности его применения коротким 3-дневным курсом. При предшествующей (в течение 1 мес) терапии антибиотиками или при неэффективности феноксиметилпенициллина назначают защищенные аминопенициллины.

### Острый бактериальный риносинусит

Основными возбудителями ОБРС являются *S. pneumoniae* (20-43%) и *H. influenzae* (22-35%), реже выявляются *M. catarrhalis*, БГСА, *S. aureus* и другие микроорганизмы. Если клинические симптомы сохраняются более 10 дней без улучшения или прогрессируют, при легком течении ОБРС у пациентов, не получавших антибиотиков в предшествующие 4 нед, препаратом выбора является амоксициллин. При аллергии на β-лактамы применяют азитромицин или кларитромицин, либо

новые фторхинолоны. Применение азитромицина более предпочтительно благодаря возможности применения короткими курсами (3 дня либо однократно). При среднетяжелых формах ОБРС применяют ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III-IV поколений или новые фторхинолоны.

### Внебольничная пневмония

Современные макролиды — азитромицин и кларитромицин — наряду с амоксициллином являются препаратами выбора при лечении нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес антибактериальные препараты (табл. 1). При подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) предпочтение отдается макролидам. Пациентам, получавшим в последние 3 мес антибактериальные препараты и/или имеющим сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркоманию, дефицит массы тела), рекомендуется проведение комбинированной терапии: защищенный аминопенициллин ± макролид (азитромицин, кларитромицин).

У госпитализированных больных с тяжелой ВП применяется комбинация β-лактама + макролид для приема внутрь.

Такой подход оправдан ввиду того, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении атипичных микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает длительность пребывания пациента в стационаре. В ряде случаев (отсутствие факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*, грамотрицательных энтеробактерий или синегнойной инфекции) возможна монотерапия азитромицином в режиме ступенчатой терапии.

Для лечения тяжелых форм ВП в условиях отделений интенсивной терапии зарезервированы цефалоспорины III поколения или ингибиторзащищенные пенициллины в/в в обязательной комбинации с макролидом в/в (азитромицином, кларитромицином, эритромицином).

Помимо эмпирической терапии, макролидные антибиотики широко используются

при лечении ВП известной этиологии, являясь стандартом терапии пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* или *L. pneumophila*.

Азитромицин может использоваться и для профилактики ВП в организованных коллективах. Так, по данным российского открытого проспективного сравнительного исследования, два режима профилактики азитромицином (еженедельный прием 500 мг на протяжении 8 нед и однократный прием в дозе 1,5 г) продемонстрировали достоверную профилактическую эффективность в отношении эпизодов инфекций нижних дыхательных путей (острого бронхита, ВП) у военнослужащих.

### Обострение ХОБЛ

Азитромицин и кларитромицин наряду с амоксициллином рассматриваются в качестве препаратов выбора при лечении пациентов с неосложненным обострением ХОБЛ, критериями которого являются нечастые (<4) обострения заболевания в течение года, возраст ≤60 лет, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) ≥50% от должных значений).

В случае осложненного обострения ХОБЛ (возраст пациента ≥60 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких — ОФВ<sub>1</sub> <50% от должных значений, и/или наличие сопутствующих заболеваний — сахарного диабета, застойной сердечной недостаточности, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др., и/или ≥4 обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес, и/или использование системных глюкокортикостероидов либо антибиотиков в предшествующие 3 мес) рекомендуются ингибиторзащищенные аминопенициллины либо новые фторхинолоны (табл. 2).

### Бронхоэктазы

Азитромицин при бронхоэктазах применяется в рамках сдерживающей антибактериальной терапии, направленной на ослабление микробной нагрузки и отдаление сроков очередного обострения заболевания. Режим дозирования — ежедневно или три раза в неделю на протяжении 8 нед. Обоснованность подобного подхода аргументируется результатами плацебо контролируемого исследования, в ходе которого прием эритромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед сопровождался улучшением показателей легочной вентиляции (ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ) и уменьшением объема экспекторированной мокроты в группе больных с бронхоэктазами. Объяснение этого, на первый взгляд, парадоксального эффекта макролидов в случаях доказанной и предполагаемой *P. aeruginosa*-инфекции заключается в следующем. В респираторном тракте пациента с персистирующей синегнойной инфекцией бактерии обитают на поверхности эпителиальных клеток, формируя микроколонию, которые образуют биопленку. В процессе своего размножения они продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки организма хозяина, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают нейтрофильную инфильтрацию. При длительном воздействии субингибирующих концентраций макролида (подобный эффект, помимо азитромицина, описан также у эритромицина и кларитромицина) снижается вирулентность и повышается чувствительность микроорганизма к бактерицидному действию сыворотки, что ведет к клиническому улучшению, несмотря

на продолжающееся выделение бактерий с мокротой. Иными словами, длительная терапия макролидом видоизменяет характер взаимодействия патогена с хозяином, трансформируя его из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию.

Положительный эффект от длительного назначения азитромицина удалось продемонстрировать также у больных муковисцидозом и диффузным панбронхиолитом. Так, в ряде исследований было показано, что длительное применение препарата приводит к улучшению респираторной функции легких и повышению качества жизни пациентов с муковисцидозом. Общепринятых схем применения азитромицина при муковисцидозе до настоящего времени нет, однако известно об отсутствии значимых различий в клинической эффективности ежедневного (250 мг) и еженедельного приема препарата (1200 мг).

Диффузный панбронхиолит — заболевание, характеризующееся поражением обоих легких с развитием центрилобулярной эмфиземы, ассоциированное с *P. aeruginosa*-инфекцией. Целесообразность применения азитромицина при этой патологии базируется на данных исследования, доказавшего положительный эффект препарата при длительном приеме в дозе 250 мг в неделю у 84,6% пациентов.

### Бронхиальная астма

В настоящее время имеются многочисленные доказательства этиопатогенетической взаимосвязи между бронхиальной астмой (БА) и хронической *S. pneumoniae*-инфекцией, особенно у лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Более того, по данным различных авторов, от 5 до 30% всех обострений БА связано с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Так, в исследовании L. Allegra и соавт. 9,5% пациентов с обострением БА были инфицированы *S. pneumoniae*. В другом исследовании, включавшем 168 больных с обострением БА, серологические признаки хламидийной инфекции были обнаружены в 8,9% случаев. Прогнозируемые перспективы применения макролидов в лечении БА в настоящее время основываются на результатах ряда клинических исследований. Так, в исследовании M. Kraft и соавт. было показано улучшение состояния больных на фоне 6-недельной терапии кларитромицином (ежедневно по 500 мг 2 раза в сутки) по сравнению с плацебо. В другом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у больных астмой, имевших серологически подтвержденную инфекцию *S. pneumoniae*, выявлен хороший клинический эффект рокситромицина, применяемого по 150 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед. В российском исследовании назначение азитромицина по 250 мг 2 раза в неделю в течение 8 нед сопровождалось выраженным эффектом у пациентов с БА с доказанной персистирующей хламидийной инфекцией.

### Заключение

Доказанная в многочисленных исследованиях высокая эффективность и 20-летний успешный опыт эффективного и безопасного клинического применения позволили азитромицину занять одно из ведущих мест в современных схемах противомикробной химиотерапии внебольничных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, а выявление ранее неизвестных свойств препарата открывают новые возможности его практического использования.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Справочник поликлинического врача, 2009, № 10.

Таблица 1. Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у взрослых

Клинический сценарий	Антибиотики выбора
<b>Лечение в амбулаторных условиях</b>	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 мес антибиотики	Амоксициллин или макролид* (внутри)
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 мес антибиотики	Амоксициллин/клавуланат ± макролид или новый фторхинолон** (внутри)
<b>Лечение в условиях стационара</b>	
Отделение общего профиля	β-Лактам*** + макролид (в/в****) или новый фторхинолон*****
Отделение интенсивной терапии	β-Лактам + макролид (в/в) или новый фторхинолон + цефалоспорины III*****

\* Азитромицин, кларитромицин; \*\* левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин; \*\*\* бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон; \*\*\*\* предпочтительно ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение антибиотиков внутрь; \*\*\*\*\* левофлоксацин, моксифлоксацин; \*\*\*\*\* цефотаксим, цефтриаксон.

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекционном обострении ХОБЛ

Фенотип обострения ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Простое	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефуроксим аксетил
Осложненное*	+ <i>Klebsiella spp.</i> Другие <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат

\* Наличие ≥1 признака (возраст ≥60 лет; ОФВ<sub>1</sub> <50%; ≥4 обострения в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; длительный прием стероидов внутрь; госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 мес).