

Е.И. Юлиш, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Азитромицин: 30 лет клинической практики

**Острота проблемы респираторных инфекционных заболеваний в педиатрической практике связана не только с их широким и повсеместным распространением в детской популяции, но и с риском развития серьезных осложнений, особенно у детей раннего возраста. Среди возбудителей респираторных заболеваний, как первичных, так и осложняющих течение вирусных инфекций, бактерии занимают одно из ведущих мест. При острой респираторной инфекции бактериального генеза воспалительный процесс может локализоваться (изолированно или захватывая несколько отделов) в миндалинах (тонзиллит), слизистой оболочке носовой полости (ринит), глотке (фарингит), синусах (синуситы), гортани (ларингит), трахее (трахеит), бронхах (бронхит) и легких (пневмония).**

Согласно исследованиям, проведенным нами в 2003-2006 гг., более чем в 80% случаев этиологически значимыми бактериальными агентами в развитии внебольничных тяжелых и распространенных форм пневмоний у детей, сопровождающихся выраженными симптомами дыхательной недостаточности, интоксикации и местного воспаления, остаются стрептококки (пневмококки) и гемофильная палочка. Наряду с этим в патогенезе заболеваний респираторного тракта достоверно возросла роль *Chlamydia pneumoniae*: в виде моноинфекции *Chlamydia pneumoniae* определяется в 12,5% случаев, а в сочетании с другими бактериальными агентами — у трети больных детей. У большинства пациентов с активным течением респираторного хламидиоза выявляются ассоциации хламидий с различными типами стрептококков.

В ходе анализа данных, полученных при определении чувствительности к антибиотикам выделенных из соскобов со слизистых оболочек полости рта и мокроты микробных агентов при различных острых респираторных заболеваниях, выявлено, что наиболее часто определяемые инфекционные агенты — стрептококки, гемофильная палочка, *Moraxella catarrhalis* — высоко чувствительны к макролидам, цефалоспорином II, III и IV поколения, респираторным фторхинолонам. Снизились чувствительность этиотропной флоры к пенициллинам, как незащищенным, так и защищенным, цефалоспорином I поколения. Учитывая, что макролиды эффективны в отношении как внеклеточных (стрептококки, гемофильная палочка, *Moraxella catarrhalis*), так и внутриклеточных инфекций (*Chlamydia pneumoniae*, микоплазмы), использование их в качестве стартовой терапии при осложненных формах респираторных инфекционных заболеваний, в том числе пневмониях, находит сегодня все больше сторонников. Так, согласно клиническому руководству Национального центра нормативной документации США лечение внебольничных пневмоний у детей в возрасте 5 лет и старше рекомендовано проводить макролидами, а в случаях тяжелого течения заболевания сочетать их с β-лактамами антибиотиками.

Макролиды являются одним из наиболее интенсивно развивающихся классов антибиотиков за счет высокой эффективности и относительной безопасности, они имеют широкий спектр антимикробной активности и благоприятные фармакокинетические свойства, сочетают высокую эффективность в лечении инфекций и хорошую переносимость детьми. Появление в последние годы в арсенале педиатров новых макролидов существенно расширило возможности их использования на практике.

Макролиды считаются бактериостатическими антибиотиками. В то же время новые макролиды (полусинтетические антибиотики) обладают бактерицидными свойствами и большей эффективностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, гемофильной палочки, моракселлы, хламидий, микоплазм, легионелл, возбудителей коклюша и дифтерии, *Samylobacter spp.*, *Helicobacter pylori*, метициллинчувствительных штаммов золотистого стафилококка. Вместе с тем макролиды практически не активны против грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*

Новые макролиды обладают большей кислотостойкостью, более высокой биодоступностью, повышенной способностью проникать

в ткани и внутрь клеток, пролонгированным действием и лучшей переносимостью.

Механизм действия макролидов заключается в подавлении синтеза белка в рибосомах микробов. С этим связан и постантибиотический эффект макролидов — подавление жизнедеятельности микроорганизмов, продолжающееся после прекращения контакта с антибиотиком. В основе постантибиотического эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах чувствительных возбудителей после кратковременного воздействия макролидов. В результате этого нарушается синтез функциональных белков возбудителя, что приводит к замедлению их роста и размножения.

Помимо антибактериального эффекта макролиды обладают противовоспалительным действием — ингибируют «окислительный взрыв», угнетая выработку провоспалительных цитокинов и стимулируя противовоспалительные; снижают образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных средств. Макролиды считаются одними из наиболее безопасных антибиотиков, поскольку на фоне их применения крайне редко возникают жизнеугрожающие нежелательные лекарственные реакции. При этом установлено, что макролидные антибиотики не влияют на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта, в результате чего при использовании новых макролидов у детей значительно реже отмечаются диспепсические расстройства.

Макролиды являются препаратами выбора при хламидийной инфекции у новорожденных, детей раннего возраста и беременных, поскольку применение тетрациклинов и фторхинолонов у них противопоказано.

Особенности фармакокинетики макролидов — их хорошее проникновение во многие органы, ткани и среды организма. Макролидные антибиотики в высоких концентрациях накапливаются в миндалинах, легких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, полости среднего уха, придаточных пазухах носа и др. При этом большинство макролидов создают высокие тканевые концентрации, которые значительно превышают уровень препаратов в сыворотке крови. Кроме того, практически все новые макролиды имеют лучшие фармакокинетические характеристики и более продолжительный период действия, что позволяет применять их не более 2-3 раз в сутки. Следует отметить, что особенности фармакокинетики азитромицина определяют возможность его применения коротким курсом — 3-5 дней при однократном суточном приеме.

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства благоприятных эффектов макролидов при лечении внебольничных пневмоний. Это и сокращение госпитального этапа лечения, и снижение летальности, в том числе у пациентов с пневмококковой пневмонией, осложненной вторичной бактериемией, и уменьшение прямых затрат на проведение антимикробной химиотерапии. Эти данные были получены R.V. Brown и соавт., проанализировавшими исходы 45 тыс. случаев внебольничных пневмоний: оказалось, что при монотерапии макролидами отмечаются наименьшие показатели летальности (2,2%) по сравнению с назначением других антибиотиков (цефтриаксон, другие цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины) — более 5%.

Некоторые макролиды имеют формы для парентерального введения (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), что делает возможным их применение в неотложных ситуациях, а также при проведении ступенчатой терапии.

На состоявшемся в июне 2006 г. в Лиссабоне 12-м Международном конгрессе по инфекционным

заболеваниям и антимикробной химиотерапии (ICID) на обсуждение была выдвинута привлекательная благодаря своей практической направленности клинико-фармакологическая классификация макролидов. Было предложено разделить антибиотики этого класса на две группы согласно их внутриклеточной фармакодинамике. Препараты первой группы проникают внутрь лейкоцитов быстрее и медленнее высвобождаются в очаге инфекции, но, что принципиально важно, они воздействуют только фагоцитирующие клетки в отличие от антибиотиков второй группы. Таким образом, создаются предпосылки для адресного точечного воздействия на очаг воспаления, что, по мнению экспертов, свидетельствует о меньшем влиянии на неинфицированные ткани. Конечно, степень высвобождения любого макролида в десятки раз выше в присутствии инфекционного фактора, чем в интактной ткани, тем не менее ограничение поступления ксенобиотика туда, где он не нужен в данный момент, — дополнительный «кирпичик» в фундаменте безопасности при лечении декретированных категорий больных (беременных женщин, детей, лиц с иммунодефицитами).



Е.И. Юлиш

При использовании азитромицина в педиатрической практике выявлено еще одно положительное свойство препарата — низкая частота побочных эффектов: сыпи, тошноты, диареи.

В настоящее время среди макролидов особого внимания заслуживает Азитро САНДОЗ® (Sandoz, Швейцария) — антибактериальное средство, широко используемое как в педиатрии (у детей после 6 месяцев жизни), так и во взрослой практике. Азитро САНДОЗ® — единственный на украинском рынке препарат азитромицина, который можно принимать независимо от приема пищи, даже во время еды. Формы выпуска: таблетки по 250 и 500 мг и суспензия — по 100 и 200 мг азитромицина в 5 мл раствора.

**Способ применения и дозирование Азитро САНДОЗ®.** Взрослым препарат назначают в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней или 500 мг в первый день и по 250 мг в последующие 4 дня. Детям — из расчета 10 мг/кг/сут однократно на протяжении 3 дней или 10 мг/кг/сут в первый день с переходом на 5 мг/кг в последующие 4 дня.

Методика применения препарата Азитро САНДОЗ® в зависимости от концентрации суспензии представлена в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1. Способ применения препарата Азитро САНДОЗ® в форме суспензии у детей в концентрации азитромицина 100 мг/5 мл**

Масса тела, кг	Трёхдневная терапия		Пятидневная терапия	
	1-3-й день 10 мг/кг/сут	4-й день 10 мг/кг/сут	1-й день 10 мг/кг/сутки	2-5-й день 5 мг/кг/сут
10	5 мл	5 мл	5 мл	2,5 мл
12	6 мл	6 мл	6 мл	3 мл

**Таблица 2. Способ применения препарата Азитро САНДОЗ® в форме суспензии у детей в концентрации азитромицина 200 мг/5 мл**

Масса тела, кг	Трёхдневная терапия		Пятидневная терапия	
	1-3-й день 10 мг/кг/сут	4-й день 10 мг/кг/сут	1-й день 10 мг/кг/сут	2-5-й день 5 мг/кг/сут
10	2,5 мл	2,5 мл	2,5 мл	1,25 мл
12	3 мл	3 мл	3 мл	1,5 мл
14	3,5 мл	3,5 мл	3,5 мл	1,75 мл
16	4 мл	4 мл	4 мл	2 мл
17-25	5 мл	5 мл	5 мл	2,5 мл
26-35	7,5 мл	7,5 мл	7,5 мл	3,75 мл
36-45	10 мл	10 мл	10 мл	5 мл
Более 45	12,5 мл	12,5 мл	12,5 мл	6,25 мл

Учитывая локальную направленность азалидов на пораженные органы, высокую биодоступность, безопасность применения у детей даже раннего возраста (препараты одобрены Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США для использования у детей в возрасте 6 месяцев и старше), использование азитромицина в последние годы получило очень широкое распространение в педиатрии.

Среди сравниваемых макролидов азитромицин обладает наибольшей активностью против грамотрицательных микроорганизмов (МПК<sub>50</sub> <8 мкг/мл для различных типов сальмонелл, шигелл, менингококков, гонококков, моракселл). Кроме того, по степени активности он превосходит другие препараты в отношении *H. influenzae*.

Исключительно важным вопросом является не только стимуляция иммунного ответа на фоне текущей инфекции, но и прекращение активации иммунитета по мере стихания воспалительного процесса. С этой точки зрения уникальны возможности азитромицина. После санации инфекции он фактически останавливает потенцирование иммунитета. Азитромицин в этот период активизирует апоптоз (биологически запрограммированную гибель) нейтрофилов, что останавливает процессы локального повреждения и предупреждает потенциальное вовлечение клеток хозяина в уже становящийся ненужным иммунный ответ.

Результаты проведенного профессором Е.Н. Охотниковой исследования эффективности препарата Азитро САНДОЗ® у детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с респираторной бактериальной патологией (внебольничные пневмонии, заболевания верхних и нижних дыхательных путей) свидетельствуют о высокой эффективности антибиотика в 93,4% случаев при минимальном количестве отрицательных побочных реакций.

Включение макролидов в перечень препаратов выбора при пневмониях у детей связано с повышением этиологической роли микоплазменной и хламидофильной инфекции. В остальных случаях — при ангинах, фарингитах, рецидивирующих бронхитах, а также при пневмониях — макролиды рассматриваются как альтернативные антибактериальные средства, которые могут быть назначены в случае отсутствия эффекта от стартовой терапии, а также при развитии побочных и нежелательных явлений, связанных с применением препаратов первого ряда.

Таким образом, назначение макролидов, в частности препарата Азитро САНДОЗ®, показано детям при заболеваниях бактериальной этиологии (стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка, хламидии, микоплазма, коринебактерии, бордетеллы) как верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллофарингит, синусит, отит), так и нижних (рецидивирующий бронхит, пневмония).

Список литературы находится в редакции.  
4-18-АЗД-РЕЦ-0212

3

