

Азитромицин: антимикробная активность, вопросы резистентности и клинической эффективности

В рутинной медицинской практике семейному врачу и педиатру часто приходится сталкиваться с ситуациями выбора адекватного этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций. Неоднозначный и ответственный выбор рациональной антибиотикотерапии предполагает создание эффективных терапевтических концентраций в пораженных тканях с учетом эпидемиологической ситуации, возраста ребенка, его соматической патологии, сопутствующей терапии, профиля безопасности препарата, его переносимости, режима дозирования, длительности курса, а также предвзятое субъективное отношение родителей к антимикробному препарату, сопряженное иногда со страхом перед его использованием. В последние годы все чаще обращают внимание на соотношение качества и стоимости лечения: чем лучше этот показатель, тем большей популярностью пользуется антибиотик.

Ввиду перечисленных факторов большое признание у врачей общей практики и педиатров получили макролиды. Выбрать препарат не всегда просто – в продаже только таблетированных форм, например азитромицина (АЗМ), существует более 2 десятков наименований. В последнее время на нашем фармацевтическом рынке появился препарат Ормакс испанско-украинской компании «Сперко Украина». Это отечественный азитромицин, который изготавливается из оригинальной субстанции производства Хорватии. Ормакс имеет две лекарственные формы: капсулы и порошок для приготовления суспензии для перорального приема.

Азитромицин – представитель новой генерации макролидных антибиотиков, относящийся к подгруппе азалидов. Антибактериальное действие препарата обусловлено блокированием биосинтеза белков чувствительных к нему микроорганизмов путем связывания с 50S-субъединицами рибосом. К азитромицину чувствительны *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus spp.*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Brucella melitensis*, *H. pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia spp.*, комплекс *Mycobacterium avium*, некоторые паразиты, в частности *Babesia microti*. Клиническая эффективность АЗМ *in vivo* против внутриклеточных паразитов является очень высокой.

Особенности микробной резистентности. Устойчивость микроорганизмов к макролидам перекрестная внутригрупповая, перекрестная с линкозамидами.

Парадокс АЗМ:

1. Стандартные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) не коррелируют с эффективностью терапии: некоторые патогены *in vitro* резистентны к АЗМ, а *in vivo* снижают свою активность. Причина в том, что *in vitro* МПК измеряют без учета важных фармакодинамических свойств АЗМ: проникновения в ткани, внутриклеточного периода полувыведения, постантибиотического эффекта.

2. Приобретенная устойчивость макролидов – величина непостоянная, поскольку после прекращения их приема чувствительность постепенно восстанавливается.

3. АЗМ разрушает биопленки, образуемые *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, снижая МПК таких антисинегнойных антибиотиков, как цефтазидим, ципрофлоксацин, тобрамицин, имипенем и меропенем.

На АЗМ, как и на другие макролиды, не влияют β-лактамазы. Эритромицинрезистентные микроорганизмы также устойчивы к АЗМ, хотя микроорганизмы, устойчивые к пенициллинам, могут сохранять чувствительность к АЗМ.

Улучшенный фармакокинетический профиль АЗМ. Уровень концентрации АЗМ в сыворотке крови после перорального приема (C_{max}) через 2-3 ч ниже, а в тканях значительно выше, чем у эритромицина: в коже – в 35 раз, легких и лимфоидной ткани – более чем в 100 раз, мокроте – в 30, цервикальном секрете – в 70 раз, нейтрофилах – примерно в 40 раз, альвеолярных макрофагах – в 240 раз. Благодаря способности АЗМ накапливаться в тканях внутриклеточно в концентрациях, в несколько раз превышающих концентрацию в крови, достигается бактерицидный эффект (в отличие от эритромицина, олеандомицина и др.).

Последующее медленное высвобождение АЗМ из клеток сопровождается длительным периодом полувыведения (35-76 ч), что дает преимущества в обеспечении фагоцитоза и антиинфекционной защиты в отличие от таковых кларитромицина (5-6 ч) и эритромицина (1,4-2 ч).

АЗМ стабилен при низких значениях pH, что в 300 раз выше, чем у эритромицина. При приеме АЗМ внутрь натощак в дозе 500 мг биодоступность составляет 37%.

! АЗМ не взаимодействует с системой цитохрома P450, благодаря чему отсутствует его влияние на метаболизм препаратов, метаболизирующихся этой системой. Другие макролиды часто вовлекаются в лекарственные взаимодействия.

АЗМ выводится из организма в неизменном виде преимущественно с желчью, около 6% принятой дозы – с мочой в течение 1 нед. Элиминация АЗМ из сыворотки происходит по полифазной схеме в течение 10-57 ч в зависимости от режима дозирования и отбора проб. Есть предположение, что кларитромицин, эритромицин и телитромицин выводятся из моноцитов путем эффлюксной помпы; этого не происходит с АЗМ.

На фармакокинетику АЗМ существенно не влияют возрастные показатели, легкая степень почечной и легкая/умеренная степень печеночной недостаточности.

Неантибактериальная активность АЗМ – иммуномодулирующие, противовоспалительные, мукорегулирующие свойства (не присущи 16-членным макролидам).

Постантибиотический и суб-МПК-постантибиотический эффект АЗМ наиболее выражен среди макролидов, особенно в отношении *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. Даже резистентные к нему микроорганизмы (например, синегнойная палочка) становятся более чувствительными к факторам иммунной защиты. Постантибиотический эффект продолжительностью ≥1-4 ч позволяет сократить количество приема препарата в сутки.

Учитывая вышеизложенное, роль АЗМ не только не снижается, но и расширяется.

Клиническая и бактериологическая эффективность. В настоящее время АЗМ одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США и широко используется во многих странах мира в клинической практике у взрослых и детей старше 6 мес как препарат первой линии, альтернативный антибиотик в комбинации с β-лактамами.

Клиническая эффективность АЗМ с уровнем доказательств А подтверждена в микробиологических и многочисленных многоцентровых контролируемых клинических исследованиях при лечении инфекций нижних и верхних дыхательных путей, кожи и мягких тканей; при неосложненных уретритах, гонореем, хламидиозом и уреаплазменном цервиците; при лечении болезни Лайма и др.

Доказано, что терапия АЗМ у взрослых/детей сопоставима с таковой β-лактамами (пенициллинами, цефалоспоридами), хинолонами и тетрациклинами, в том числе джозамицином, цефаклором, флоксацилоном, цефалексимом, доксициклином, ципрофлоксацином, амоксициллином/клавуланатом, кларитромицином, амоксициллином/пробенецидом и др. (таб.). АЗМ обладает высокой эффективностью в отношении наиболее частых возбудителей респираторных инфекций, таких как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

По данным различных источников, при применении АЗМ клиническое излечение составляло 36-100% случаев, улучшение – 92-100% случаев, бактериологическая эрадикация – 52-100% случаев. При профилактическом назначении АЗМ по 300 мг/день отмечали снижение частоты ВП в 5 раз. При включении в базисную терапию хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями АЗМ в дозе по 250 мг/сут в течение 1 года и с контролем длины интервала QT и качества слуха фиксировали улучшение качества жизни (45 363 наблюдений).

Клиническая эффективность лечения ВП АЗМ в 3-дневном режиме сопоставима или превышает таковую при использовании стандартных 10-дневных курсов антибиотикотерапии (рис.).

! У детей раннего и дошкольного возраста возбудителем пневмонии в 7-10% случаев является *H. influenzae*, высокочувствительная к АЗМ. Высокая клиническая эффективность АЗМ определяется его бактерицидным эффектом в очаге инфекции при минимальном системном действии; иммуномодулирующей, противовоспалительной, мукорегулирующей активностью и постантибиотическим свойством.

Таблица.

Возбудители	Макролиды*	Пенициллины	Защищенные бета-лактамы	Тетрациклины
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	—	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	—	—	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	—	—	+
<i>Legionella spp.</i>	+	—	—	+

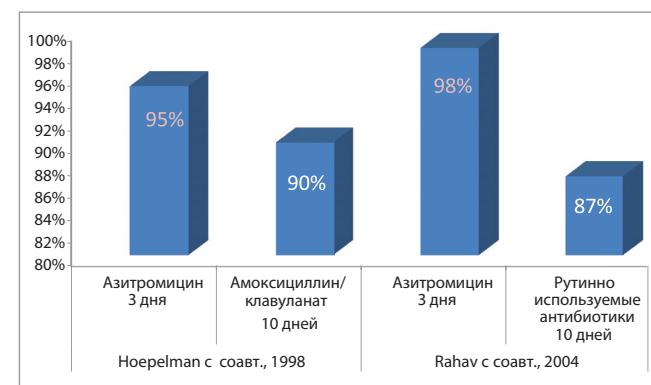


Рис.

Переносимость и безопасность. В одном из наиболее крупных метаанализов безопасности применения АЗМ (6600 пациентов всех возрастных категорий: 61% – старше 16 лет, 39% – до 16 лет) нежелательные реакции отмечены у 15,4% пациентов, причем в основном (12,6-19% случаев) со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота. Аллергические реакции (преимущественно кожные высыпания) наблюдались менее чем в 0,5-1% случаев: на пенициллины – до 10% случаев, на цефалоспорины – до 4% случаев.

! Во многих ситуациях макролиды являются препаратами выбора у пациентов с аллергией к β-лактамам антибиотикам.

Фармакоэкономическая эффективность и комплаенс. Исключительно важным условием при выборе антибиотика является соотношение стоимости/эффективности. Благодаря производству препарата Ормакс на территории Украины из оригинальной субстанции, произведенной в Хорватии, достигается оптимальное соотношение качества / доступности лечения.

В педиатрии проблемы приверженности к терапии неотъемлемо связаны с органолептическими свойствами лекарственных форм, которые иногда могут стать непреодолимым препятствием к их применению. Суспензия для детей препарата Ормакс не содержит красителей и имеет приятный кисло-сладкий вкус. Четыре формы выпуска препарата Ормакс (капсулы по 250 мг, порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл в 20 мл, 200 мг/5 мл в 20 и 30 мл) в стандартных схемах применения позволяют обеспечить полный курс лечения амбулаторных инфекций, в том числе инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Ормакс применяется по 10 мг/кг массы тела или по 2 капсулы 1 раз в сутки за 1 ч до еды 3 дня. Наличие 3 форм выпуска для детей, четкая и понятная инструкция по приготовлению суспензии Ормакс и простая схема лечения гарантируют удобство применения и высокий комплаенс.

Таким образом, высокие эффективность, профиль безопасности, комплаенс во многих случаях делают АЗМ (Ормакс) препаратом выбора, особенно для амбулаторной эмпирической антибактериальной терапии, как у взрослых, так и у детей. Назначение иммунокорректоров одновременно с применением АЗМ не требуется.

Список литературы находится в редакции.