

С.А. Крамарев, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Место азитромицина в клинической практике врача

**Макролиды продолжают оставаться одним из наиболее часто используемых классов антибактериальных препаратов [1, 9]. Это во многом связано с внедрением в клиническую практику новых макролидов, среди которых особое место занимает азитромицин, составляющий субкласс так называемых азалидов. Азитромицин – первый представитель подкласса азалидов, отличающийся по структуре от классических макролидов. Он получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, становясь при этом лактонным [5, 11, 17].**

По механизму действия азитромицин аналогичен другим макролидным антибиотикам. Основной его точкой приложения является 50S-субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в определенных условиях в отношении некоторых микроорганизмов они могут проявлять бактерицидный эффект. Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина за счет создания более высоких внутриклеточных концентраций [29, 30].

Азитромицин, являющийся золотым стандартом нового поколения макролидов, обладает высокой активностью против грамположительных кокков, таких как  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*), пневмококк (*S. pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S. aureus*). Однако азитромицин уступает эритромицину по активности *in vitro* против стафилококков и стрептококков, включая *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и метициллинчувствительные штаммы *S. aureus*. Этот макролид так же, как и эритромицин, практически не действует на большинство штаммов энтерококка. Азитромицин также не оказывает влияния на метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка.

Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*. Он является самым активным среди макролидов против *H. influenzae*, включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2-8 раз превосходит эритромицин. По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella* spp., *H. ducreyi*, *Campylobacter* spp., *E. corrodens* и *P. multocida*, а его активность против *V. pertussis* такая же, как у эритромицина [20, 22, 25].

Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *Bartonella* spp., которые играют этиологическую роль при болезни кошачьих царапин и бацилярном ангиоматозе [37].

Уникальной особенностью азитромицина является то, что он, в отличие от макролидов, способен действовать *in vitro* на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как кишечная палочка, шигеллы кампилобактер и, в меньшей степени, сальмонеллы. К азитромицину не чувствительны *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. [31].

По активности против хламидий, микоплазм и уреаплазм отличий между азитромицином и эритромицином почти не отмечается. Азитромицин в большей степени активен против *B. burgdorferi*, которые вызывают болезнь Лайма. По действию на *T. pallidum* оба антибиотика практически равноценны. Так же, как и кларитромицин, азитромицин действует на внутриклеточный комплекс *M. avium*, обладающий природной устойчивостью к эритромицину [38].

В отличие от эритромицина, азитромицин активен против *T. gondii*, причем действует и на цисты [13, 16]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что азитромицин оказывает влияние на *Cryptosporidium* spp. [32].

По способности проходить через различные гистогематические барьеры (за исключением гематоэнцефалического) макролиды превосходят  $\beta$ -лактамы и аминогликозиды. Преимуществом азитромицина является способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие

уровень препарата в сыворотке крови. Для действия макролидов не имеет значения выработка некоторыми микроорганизмами (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*)  $\beta$ -лактамаз, обуславливающих их резистентность к аминопенициллинам.

Азитромицин накапливается в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, альвеолярных макрофагах, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза, причем при воспалении проницаемость препарата в соответствующий очаг увеличивается. Концентрация азитромицина, создаваемая в этих органах и средах, превышает минимальную ингибирующую концентрацию для основных патогенов.

Многие экспериментальные и клинические исследования показали, что макролиды, в частности азитромицин, способны оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действие. Эти свойства связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов. Под влиянием макролидов уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и синтез и секрецию провоспалительных (интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли), усиливая выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 2, 4, 10). Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, имеет место дополнительное опосредованное действие азитромицина, проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счет подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез. Азитромицин обладает наибольшей степенью проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени способствует фагоцитозу и антиинфекционной защите [25, 34].

В настоящее время спектр клинических показаний к применению азитромицина в педиатрии достаточно широк. Наиболее широко азитромицин применяют при инфекциях дыхательных путей. В сравнительных контролируемых клинических исследованиях показано, что азалиды не уступают, а иногда и превосходят по эффективности оральные антибиотики некоторых других классов (ампициллин, амоксициллин, рокситромицин, цефотаксим, ципрофлоксацин, доксициклин) у больных с инфекциями нижних дыхательных путей [18, 27, 35].

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистых бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, а во-вторых, на высокой активности антибиотика как против классических (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов (*Chlamydia* spp., *M. pneumoniae*, *Legionella* spp., *C. burnetii*).

Проведенные доказательные исследования продемонстрировали, что по клинической эффективности при внебольничной пневмонии у детей азитромицин не уступает другим антибиотикам. В двух рандомизированных клинических исследованиях было показано,



С.А. Крамарев

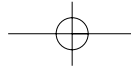
что эмпирическая терапия азитромицином в течение 5 дней у детей в возрасте с 6 мес до 16 лет обладает таким же высоким клиническим эффектом, как терапия амоксициллином/клавуланатом (у детей до 5 лет) или эритромицином (у детей старше 5 лет) в течение 10 дней. При этом нежелательные явления при использовании азитромицина наблюдались существенно реже [23, 36].

Макролиды традиционно рассматриваются как альтернатива пенициллинам при тонзиллофарингите, вызванном *S. pyogenes*. Клинико-бактериологические исследования показали, что азитромицин столь же эффективен в плане эрадикации стрептококка из миндалин, как и феноксиметилпенициллин. Концентрация азитромицина в ткани миндалин достигает 4,5 мг/кг через 76 ч после назначения лечебной дозы 10 мг/кг и сохраняется на уровне 2 мг/кг в течение 10 дней и значительно превышает необходимую против *S. pyogenes* минимальную ингибирующую концентрацию [28]. Все это обеспечивает вполне надежную профилактику серьезных осложнений тонзиллофарингита – ревматизма и гломерулонефрита [2].

Клинический эффект при использовании пенициллинов у больных стрептококковым тонзиллофарингитом достигается не всегда. Одной из ведущих причин этого является феномен копатогенности, создаваемый бактериями полости рта (стафилококки, анаэробные бактерии). Вторая ведущая причина невысокой эффективности пенициллинов – низкая приверженность к 10-дневному курсу лечения, который требуется для эрадикации стрептококка. В таком случае макролиды, в том числе азитромицин, позиционируются как альтернативное средство, прежде всего при повышенной чувствительности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам [4, 8].

До настоящего времени окончательно не решен вопрос об оптимальной длительности и курсовой дозе азитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите. В частности, в исследовании швейцарской группы по изучению фарингита установлено, что 3-дневный курс азитромицина обеспечивает эрадикацию возбудителя в 2 раза реже по сравнению с 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина (38 и 81% соответственно), при одинаково высокой клинической эффективности [33]. Для эффективного лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей рекомендуют использовать азитромицин в течение 5 дней в суточной дозе 12 мг/кг [7]. Аналогичной рекомендации придерживается Американская кардиологическая ассоциация [19]. Повышает уровень эрадикации стрептококка при тонзиллофарингите увеличение дозы азитромицина до 20 мг/кг. В своих исследованиях R. Cohen и соавт. (2002) показали, что применение азитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите в дозе 10 мг/кг способствует эрадикации возбудителя в 58% случаев, тогда как в дозе 20 мг/кг – в 94%.

Препаратом выбора для лечения острого среднего отита на сегодня является амоксициллин, который в подавляющем большинстве случаев высокоэффективен против гемофильной палочки и пневмококка. При неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течение 3 дней рекомендуется его замена на ингибиторзащищенный пенициллин или цефалоспорины II-III поколения, которые устойчивы к воздействию  $\beta$ -лактамаз *H. influenzae*. В качестве



альтернативной терапии, прежде всего при аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики, рекомендуется использовать азитромицин, который является единственным макролидом с высокой активностью против гемофильной палочки: МПК кларитромицина в 4-8 раз выше, а другие макролиды не обладают клинически значимой активностью против *H. influenzae* [3]. По данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006-2009 гг., азитромицин сохраняет высокую активность в отношении 92,7% штаммов *S. pneumoniae* [24].

Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии острого среднего отита составляет 7-10 дней для всех препаратов, кроме азитромицина, который можно использовать в течение 3 дней. По данным Кокрановского систематического обзора, короткие курсы азитромицина не уступают по эффективности стандартным курсам других антибиотиков (более 7 дней), но при этом на фоне приема азитромицина существенно реже отмечаются нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [13].

Показана эффективность азитромицина при острых кишечных инфекциях (ОКИ). Препарат может выступать в качестве альтернативы при ОКИ таким антибиотикам, как ципрофлоксацин, цефтриаксон и др. [21].

В сравнительном клиническом исследовании было показано, что при шигеллезе клиническая эффективность азитромицина составила 82%, ципрофлоксацина – 89%, бактериологическая – 94 и 100% соответственно [21]. В другом исследовании, в котором участвовали 75 детей в возрасте от 6 мес до 5 лет с диагнозом «шигеллез», было показано, что клиническая эффективность цефиксима составила 93%, азитромицина – 78% (разница не достоверна). Эрадикация возбудителя на 3-й день была достигнута у 59% пациентов, принимавших цефиксим, и у 93% больных, получавших азитромицин (различия статистически достоверны) [15].

На сегодня рекомендуемая доза азитромицина при кишечных инфекциях у детей составляет 20 мг/кг (максимум 1 г), а затем 10 мг/кг (максимум 500 мг) перорально, 1 раз в день в течение 5-7 дней [14].

Ряд сообщений касается использования азитромицина при болезни Лайма, которая вызывается *B. burgdorferi*. В сравнительных исследованиях установлено, что по скорости устранения симптомов заболевания и улучшения общего состояния пациентов он не отличается от доксицилина, но по способности предупреждать рецидивы уступает амоксициллину [26, 34].

Препаратом выбора при лечении коклюша считают эритромицин, который назначают на 14 дней [12]. Необходимость применения препарата 4 раза в сутки и достаточно высокая частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта снижают приверженность пациентов к лечению эритромицином [35]. В последние десятилетия в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована активность азитромицина в отношении *B. pertussis*, а в клинических исследованиях подтверждена эффективность данного препарата.

По данным Кокрановского систематизированного обзора, посвященного применению антибиотиков для лечения и профилактики коклюша (12 рандомизированных и квазирандомизированных контролируемых исследований, n=1720), не отмечено статистически значимых различий между клинической и микробиологической эффективностью, а также частотой возникновения микробиологических рецидивов инфекции, вызванной *B. pertussis*, при использовании длительного режима терапии (эритромицин – 14 дней) и коротких курсов лечения (азитромицин – 3 дня, кларитромицин – 7 дней). Однако при использовании коротких курсов антибактериальной терапии частота возникновения нежелательных явлений была достоверно ниже. По мнению авторов, для лечения коклюша с точки зрения клинической и микробиологической эффективности и переносимости лучше всего назначать азитромицин на 3 дня [12].

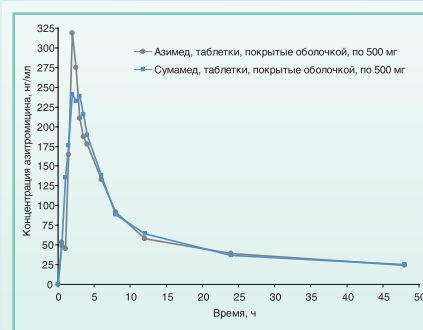


Рис. 1. Совмещенные кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) для препаратов Азимед и Сумамед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, при однократном приеме 1 таблетки (500 мг азитромицина) [6]

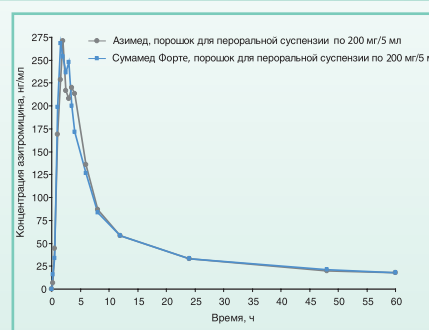


Рис. 2. Совмещенные кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) для препаратов Азимед и Сумамед Форте, суспензии для перорального применения по 200 мг/5 мл, при однократном приеме 12,5 мл суспензии (500 мг азитромицина) [6]

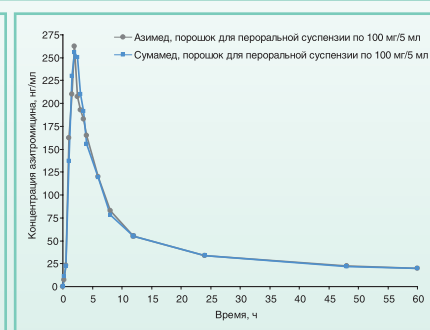


Рис. 3. Совмещенные кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) для препаратов Азимед и Сумамед, суспензии для перорального применения по 100 мг/5 мл, при однократном приеме 25 мл суспензии (500 мг азитромицина) [6]

Согласно данным за 2013 г. на фармацевтическом рынке Украины представлены 33 коммерческих препарата азитромицина различных производителей. Среди них оригинальным лекарственным средством является один, все остальные – генерические препараты. Основная проблема генерических лекарственных средств – это доказательство их высокого качества, которое определяется соответствием оригинальному препарату. Общеизвестным методом подтверждения соответствия генерика оригинальному лекарственному средству является изучение его биоэквивалентности. Данный метод основывается на утверждении, что величина эффекта препарата для системного применения пропорциональна его концентрации в плазме крови. Это позволяет заменить изучение клинических характеристик сравнительным исследованием фармакокинетики. С учетом существующих регуляторных требований доказательство биоэквивалентности возможно только в том случае, если фармакокинетические параметры оригинального и воспроизведенного лекарственных средств отличаются не более чем на 10%, а на практике – 3-4% [6]. Ведущим производителем антибактериальных препаратов в Украине является Корпорация «Артериум». На фармацевтический рынок ею был выпущен генерический препарат, содержащий азитромицин, под торговым названием Азимед. Исследование биоэквивалентности препаратов Азимед (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, порошок для пероральной суспензии 200 мг/5 мл во флаконе, пероральная суспензия 100 мг/5 мл во флаконе производства) ПАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед производства фирмы Pliva (Хорватия) соответствующих форм выпуска была проведена на клинической базе Национального фармацевтического университета (НФаУ) в клинко-диагностическом центре НФаУ. Фармакокинетическая часть данных исследований выполнена в лаборатории фармакокинетики ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (ГЭЦ МЗУ), г. Харьков. Эти исследования по оценке биоэквивалентности были выполнены в соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах», по утвержденному протоколу исследования с соблюдением принципов Надлежащей клинической практики (GCP), требований Руководства 42-7.1: 2005 «Исследования по биодоступности и биоэквивалентности», руководящих документов европейского сообщества, Всемирной организации здравоохранения. Результатом проведенного исследования явилось то, что биоэквивалентность исследуемых препаратов следует считать установленной. С точки зрения доказательной медицины биоэквивалентные лекарственные средства являются взаимозаменяемыми (рис. 1-3) [6].

## Література

- Белобородова Н.В. Оптимизация антибактериальной терапии в педиатрии: современные тенденции // РМЖ. – 1997. – № 24. – С. 1597-1601.
- Белов Б.С., Шубин С.В., Насонова В.А. Антибактериальная терапия в ревматологии // Тер. арх. – 1998. – № 5. – С. 76-80.
- Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 18-32.
- Гепле Н.А., Колосова Н.Г. Антибиотикотерапия при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. Consilium medicum. – 2005. – № 2. – С. 4-8.
- Жаркова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру? // Фарматека. 2007. № 17. – С. 31-38.
- Зупанец И.А., Безуглая Н.П., Либина В.В. и соавт. Оценка взаимозаменяемости Азимеда – биоэквивалентность доказана! // Ліки України. – 2013. – № 1. – С. 57-60.
- Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 1999. – Т. 1. – С. 78-82.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов // РМЖ. – 1997. – № 21. – С. 1392-1403.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998. – 303 с.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 2007.
- Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). Cochrane Database Syst Rev. 2005, (1), CD004404.
- Arguedas A., Loaiza C., Herrera M., Mohs E. Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion // Int. J. Antimicrob. Agents. – 1996. – V. 6, № 4. – P. 233-238.
- Isaacs. D. Evidence-based Pediatric Infectious Diseases. – Blackwell, 2007.
- Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children // Ped. Infect. Dis. J. – 2003. – V. 22. – P. 374-377.
- Cooper W., Griffin M., Arbogast P. et al. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2002, 156 (7): 647-650.
- Djokic S., Kobrehel G., Lazarevski G. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives // J. Antibiot. 1987; 40: 1006-1015.
- Gialdroni Grassi G., Grassi C. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. H.C. Neu, L.S. Young, S.H. Zinner, J.F. Acar (Eds.). New York, etc. 1995; 95-119.
- Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics // Circulation. – 2009. – V. 119, № 11. – P. 1541-1551.
- Guay D.R.P. Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases // Drugs. 1996; 51: 515-536.
- Khan W.A., Seas C., Dhar U. et al. Azithromycin is equivalent to ciprofloxacin in the treatment of shigellosis: results of a randomized, blinded, clinical trial. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy // New Orleans. 1996; Abstr. LM29.
- Kobayashi H., Shimada K., Nakata K. et al. Study on azithromycin in treatment of diffuse panbronchiolitis. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996; abstr. 9.12.
- Kogan R., Martinez M.A., Rubilar L. et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children // Pediatr. Pulmonol. – 2003. – V. 35, № 2. – P. 91-98.
- Muller J. A multicenter trial comparing azithromycin and roxithromycin in the treatment of adults with acute upper respiratory tract infections. 2nd Int. Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, Italy 1994; Abstract 230.
- O'Doherty B. Azithromycin versus Penicillin V in treatment of pediatric patients with acute pharyngitis/tonsillitis. 3rd Int. Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon 1996; 60-61.
- Omura S. Macrolide Antibiotics. 2nd edition Academic Press 2002.
- Paar D., Terjung B., Sauerbruch T. Life-threatening interaction between clarithromycin and disopyramide. // Lancet, 1997, 349: 326-327.
- Pontani D. The Azithromycin Pneumonia Study Group. A randomized, multicenter study to compare the efficacy and toleration of azithromycin and clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. In: The 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney, 1997; abstr. 5239.
- Reh J.E. A comparison of anticytoprospiral activity of paromomycin with that of other aminoglycosides and azithromycin in immunosuppressed rats // J. Infect. Dis. 1994; 170: 934-938.
- Schaad U.B., Kellerhals P., Altwegg M. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2002. – V. 21. – P. 304-308.
- Tiwari T., Murphy T., Moran J., National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis, 2005 CDC Guidelines. MMWR Recomm. Rep., 2005, 54 (14): 1-16.
- Treadway G., Reisman A. Tolerability of 3-day, once-daily azithromycin suspension versus standard treatments for community-acquired paediatric infectious diseases // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2001. – V.18 (5). – P. 427-431.
- Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1999. – V. 18, № 2. – P. 98-104.
- Yamaji E., Nakayama I., Yoshikawa E. In vitro antibacterial activity of amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, and tinidazole against Helicobacter pylori. In: The 13th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997; abstr. E-21.
- Young L.S. Macrolides as antimycobacterial agents. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice / Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc. 1995; 121-129.

