

Зитрокс

азитромицин, таб. 250 мг №6, таб. 500 мг №3



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЗИТРОКС (ZITHROX)

Склад: діюча речовина: azithromycin; 1 таблетка містить азитромицину дигідрату еквівалентно 250 мг або 500 мг азитромицину; **допоміжні речовини:** кальцію гідрофосфат, крохмаль прежелатинізований, крошечковидний, полісорбат 80, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Таблетки по 250 мг:** білі, двоопуклі таблетки, капсулоподібної форми, вкриті оболонкою, гладенькі з обох боків; **таблетки по 500 мг:** білі, двоопуклі таблетки, капсулоподібної форми, вкриті оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку та гладенькі – з іншого. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Азитромицин є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактоново кільце еритромицину А. Механізм дії азитромицину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів. **Спектр антимікробної дії азитромицину.** Зазвичай чутливі види. Аеробні грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus* метицилін-чутливий, *Streptococcus pneumoniae* пеніцилін-чутливий, *Streptococcus pyogenes*. Аеробні грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*. Анаеробні бактерії: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.* Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Види, для яких набула резистентність може бути проблемою. Аеробні грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae* з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний. Вродженорезистентні організми. Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*. Стафілококи MRSA, MRSE (Метицилін-резистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і був зазначений тут через рідкісну чутливість до азитромицину). Анаеробні бактерії. Група бактероїдів *Bacteroides fragilis*. **Фармакокінетика.** Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37%. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. При внутрішньому прийомі азитромицин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитромицину в тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами. Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) становить 31,1 л/кг. Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів. Приблизно 12% внутрішньовенної дози азитромицину виділяються незмінними з сечею упродовж наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незмінного азитромицину були виявлені в жовчій людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметиловання, гідроксидування кільця дезозаміну та аміноку і розщепленнякладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитромицину не є мікробіологічно активними. **Клінічні характеристики.** **Показання.** **Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину:** інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешка, імпетиго, вторинні піодерматози; акне вульгаріс (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитромицину, еритромицину або до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитромицин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Спосіб застосування та дози.** Препарат обов'язково належить приймати за 1 годину до або 2 години після їди, тому що одночасний прийом порушує всмоктування азитромицину. Таблетки ковтати, не розжовуючи. Препарат приймають 1 раз на добу. **Дорослі та діти з масою тіла ≥ 45 кг.** При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитромицину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування становить 3 дні. При акне вульгаріс рекомендована загальна доза азитромицину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого — 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тижнів. Дозу другого тижня слід приймати через 7 днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів. При мігруючій еритемі загальна доза азитромицину становить 3 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 г у перший день, після чого — по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. При інфекціях, що передаються статевим шляхом, рекомендована доза азитромицину становить 1000 мг (2 таблетки по 500 мг або 4 таблетки по 250 мг) одноразово. **Побічні реакції.** **Інфекції та інвазії:** кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, псевдомембранозний коліт. **З боку системи крові:** лейкопенія, нейтропенія, еозинфілія, лейкопенія, нейтропенія, еозинфілія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія. **З боку імунної системи:** ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція. **З боку обмінних речовин:** анорексія. **З боку психіки:** нервозність, безсоння, агітація, агресивність, неспокій, делірій, галюцинації. **З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія, непритомність, судороги, психомоторна підвищена активність, анормія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія. **З боку органів зору:** зорові розлади. **З боку органів слуху:** порушення слуху; вертиго; погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах. **З боку серцево-судинної системи:** пальпітація, тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, припливи, артеріальна гіпотензія. **З боку дихальної системи:** диспное, носова кровотеча. **З боку травного тракту:** діарея, блювання, біль у животі, нудота, гастрит, запор, метеоризм, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки в ротовій порожнині, гіперсекреція слини, панкреатит, зміна кольору язика. **З боку гепатобілярної системи:** порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність, (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит. **З боку шкіри:** висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, фоточутливість, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема. **З боку кістково-м'язової системи:** остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї, артралгія. **З боку сечовидільної системи:** дизурія, біль у нирках, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит. **З боку репродуктивної системи:** маткова кровотеча, тестикулярні порушення. **Загальні порушення:** біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, підвищена втомлюваність, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк. **Лабораторні показники:** знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищений рівень базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів, підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубину в крові, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію. **Ураження та отруєння:** ускладнення після процедури. **Інформація про небажані реакції, які, можливо, пов'язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*, базується на даних клінічних досліджень та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відносяться до типу від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодійних лікарських форм та лікарських форм тривалої дії. З боку обмінних речовин:** анорексія. **З боку психіки:** запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, гіпестезія. **З боку органів зору:** погіршення зору. **З боку органів слуху:** шумота, погіршення слуху, дзвін у вухах. **З боку серцево-судинної системи:** пальпітація. **З боку травного тракту:** діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлуноково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення. **З боку гепатобілярної системи:** гепатит. **З боку шкіри:** висипання, свербіж, синдром Стивенса-Джонсона, фоточутливість. **З боку кістково-м'язової системи:** артралгія. **Загальні порушення:** підвищена втомлюваність, астенія, нездужання. **Упаковка.** Таблетки по 250 мг: по 6 таблеток у стрипі; кожен стрип у картонній упаковці; Таблетки по 500 мг: по 3 таблетки у стрипі; кожен стрип у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віледж Тхеда, РО Лодхі Майра, Тексіль Налагарх, Діст. Солан Хімачал Прадеш, 174 101 (Блок №1), Індія.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження серед лікарів на семінарах, симпозиумах та конференціях, присвячених медичній тематиці. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво компанії.



Представництво в Україні: ТОВ "Маклеодс Фармасьютикалз Лімітед"
Україна, Київ, вул. Здобунівська, 7д, тел./факс: (044) 574-42-94, e-mail: macleods@nbi.com.ua

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования



И.Г. Березняков

Применение макролидов для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких

Продолжение. Начало в № 22.

Хроническое обструктивное заболевание легких

Применение антибиотиков для профилактики обострений неоднократно тестировалось и у больных ХОЗЛ. В недавнем Кокрановском обзоре проанализированы результаты 7 плацебо-контролируемых РКИ (всего 3170 пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ, средний возраст – 66 лет), опубликованных в 2001-2011 гг. В 5 РКИ тестировалась постоянная антибиотикопрофилактика, в 2 – интермиттирующая. Изучали клиническую эффективность макролидов (азитромицин, эритромицин, кларитромицин) и респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин). Длительность вмешательства колебалась от 6 до 18 мес.

Антибиотики по сравнению с плацебо более чем в полтора раза уменьшали количество больных с 1 и более обострением ХОЗЛ (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,45-0,90), прежде всего в случаях постоянной антибиотикопрофилактики (АБП) (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,39-0,77). Другими словами, для получения 1 положительного результата – предупреждения обострения ХОЗЛ у 1 пациента – постоянная антибиотикопрофилактика должна проводиться у 8 человек (95% ДИ 5-18). Более того, при постоянной антибиотикопрофилактике уменьшалось не только количество больных с обострениями ХОЗЛ, но и количество обострений у 1 больного (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,58-0,91). При этом существенно увеличивался промежуток времени до наступления первого обострения (рис. 5) [36].

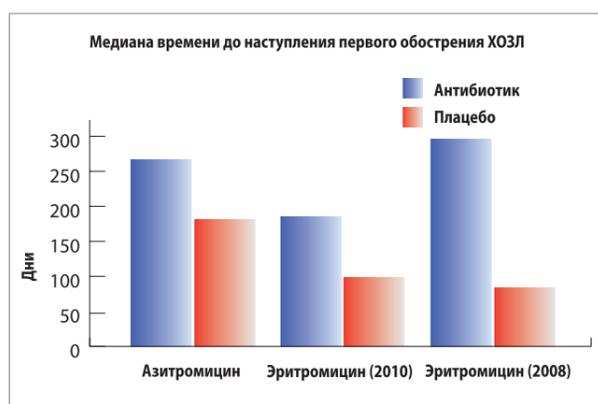


Рис. 5. Сроки наступления первого обострения ХОЗЛ при постоянной антибиотикопрофилактике

Примечание: в каждом случае различия между группами антибиотиков и плацебо статистически значимы ($p < 0,05$).

Позитивные результаты, полученные при антибиотикопрофилактике ХОЗЛ, следует интерпретировать с учетом возможных негативных последствий, в частности угрозы возникновения и распространения среди бактерий резистентности к антибиотикам, а также развития нежелательных явлений. Например, в метаанализе 6 РКИ у больных с хроническими заболеваниями легких, принимавших длительное время азитромицин или плацебо, установлено, что профилактика макролидом ассоциировалась с существенным возрастанием резистентности бактерий (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,25-5,21) и повышенным риском нарушения слуха (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,03-1,33) [37].

Тем не менее азитромицин представляется едва ли не оптимальным антибиотиком для длительной АБП ХОЗЛ. В пользу этого заключения свидетельствуют доказанная эффективность антибиотика по данному показанию, хорошая переносимость, удобство дозирования (прием внутрь 1 р/сут, возможность не ежедневного приема), приемлемая стоимость. Возможными кандидатами для длительной профилактики обострений ХОЗЛ азитромицином могут быть пациенты с наличием следующих критериев:

- ≥ 2 обострения ХОЗЛ на протяжении предшествующего года;

- приверженность лекарственной терапии ХОЗЛ и адекватное использование ингалятора;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) < 100 уд./мин;
- скорректированный интервал QT на ЭКГ < 450 мс;
- активность аминотрансфераз < 3 ВГН (верхняя граница нормы);
- исключение лекарств, способных вызывать удлинение интервала QT;
- отсутствие снижения слуха по данным аудиографии;
- отсутствие аллергии на макролиды;
- отсутствие микобактерий при культуральном исследовании мокроты;
- невысокий исходный риск сердечно-сосудистых заболеваний [38].

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенный синдром с различными фенотипами и характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, а также бронхиальной гиперреактивностью. Наиболее чувствительна к лечению макролидами нейтрофильная астма – один из подтипов БА, который чаще встречается при тяжелой астме и характеризуется избытком нейтрофилов в дыхательных путях (вместе с эозинофилами или без них) и невысокой чувствительностью к ингаляционным глюкокортикостероидам [39-41]. Нейтрофильная астма ассоциируется с повышенной бактериальной нагрузкой такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [42]. Хотя немалая доля обострений БА обусловлена вирусной инфекцией [43] и атипичными микроорганизмами (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), данные о связи между хронической микоплазменной, хламидийной инфекцией и БА противоречивы [44, 45].

Макролидные антибиотики значительно снижают концентрации провоспалительных цитокинов и содержание эозинофилов и нейтрофилов в мокроте [45-47]. Некоторые макролиды обладают прямыми и непрямыми противовирусными свойствами, механизмы которых нуждаются в дальнейшем изучении. Определенную роль в позитивном влиянии приема макролидов у больных с тяжелой астмой может играть способность этих антибиотиков уменьшать гиперсекрецию мокроты [48].

По сравнению с другими макролидами азитромицин в наибольшей степени накапливается в тканях, поэтому антибиотик может использоваться или непродолжительными курсами, или (при длительном приеме) назначаться ежедневно. Включение атома азота в лактонную структуру азитромицина (чего нет у других макролидов) придает устойчивость к изменениям pH внутри фагоцитарных пузырьков. Указанное свойство азитромицина облегчает транспорт антибиотика в очаг инфекции и антибактериальное действие на фагоцитированные макрофагами бактерии [49].

По данным метаанализа исследований у больных БА, прием макролидов на протяжении ≥ 3 недель не приводил к увеличению ОФВ₁, но ассоциировался со статистически значимым возрастанием пиковой объемной скорости выдоха. В то время как определение функции легких является полезным объективным критерием при БА и свидетельствует о выраженности бронхоконстрикции, оно мало связано с остальными симптомами астмы, например кашлем, и плохо коррелирует с другими показателями контроля над заболеванием [50]. Гетерогенность БА, представленной разными фенотипами с различными причинами и патофизиологическими механизмами, может объяснять противоречивые результаты клинических исследований, в которых БА рассматривалась как единая целостность [48].

Для достижения максимального эффекта может потребоваться продолжительный прием макролидов в адекватной дозе, однако на другой чаше весов следует учитывать риск возникновения и распространения резистентности к антибиотикам и вероятность побочных эффектов. Для минимизации рисков, связанных с длительным применением макролидов, их использование у больных хронической БА разумно ограничивать холодным временем года, когда риск обострений наибольший [51]. Сходная стратегия применяется и при немуковисцидозных бронхоэктазах [35].

Макролиды отличаются хорошей переносимостью, причем азитромицин реже вступает в межлекарственные взаимодействия по сравнению с 14-членными макролидами. Среди побочных эффектов чаще других регистрируют тошноту и диарею, что может негативно влиять на готовность пациентов соблюдать предписанный режим терапии и качество жизни. В литературе опубликованы отдельные сообщения о повышенном (по сравнению с плацебо) риске нарушений слуха при длительном приеме макролидов [52], однако в метаанализе исследований азитромицина у больных БА они подтверждены не были [50]. Что касается клинического значения устойчивости бактерий к макролидам, возникающей в процессе лечения, то его трудно оценить, поскольку колонизация резистентными микроорганизмами не является синонимом инфекции.

Благодаря технологии регулируемого кишечного транспорта (РКТ) удалось существенно увеличить биодоступность азитромицина. На эпителиальных клетках кишечника размещаются так называемые эффлюксные насосы, которые выводят из клеток в просвет кишечника различные химические соединения. Именно из-за высокого сродства молекулы азитромицина к этим насосам биодоступность препарата в обычных таблетках или капсулах менее 40%, то есть преобладающая часть разовой дозы антибиотика не только не попадает в очаг инфекции, но, оставаясь в просвете кишечника, способствует возникновению разного рода нежелательных лекарственных явлений. Суть РКТ-технологии, разработанной компанией «Маклеодс», заключается в добавлении к азитромицину биоразлагаемого полимера, который блокирует эффлюксные насосы и предотвращает обратное выведение антибиотика из эпителиальных клеток в просвет кишечника. В результате биодоступность азитромицина возрастает до 54%, что способно благотворно сказаться на клинической эффективности и безопасности препарата. В Украине этот высокотехнологичный антибиотик доступен под торговым названием Зитрокс.

Подводя итог обсуждению перспектив использования макролидов при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей, можно заключить, что некоторые из них (диффузный панбронхит, муковисцидоз) антибиотики этого класса уже в настоящее время рассматриваются как необходимый компонент комплексной терапии. Дальнейшие исследования позволят точно определить, какие именно пациенты и с какими именно хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей получают наибольшую пользу от применения макролидов, а также оптимальную продолжительность вмешательства. Уникальные свойства азитромицина (возможность ежедневного приема, доказанная эффективность, низкий потенциал межлекарственных взаимодействий) делают его приоритетным препаратом как для исследований, так и для ежедневной клинической практики.

Список литературы находится в редакции.