

Азитромицин: оптимальний макролід при захворюваннях дихальної системи

Создание первого 15-членного макролида – азитромицина, характеризующегося включением атома азота в макроциклическое кольцо, – стало настоящим прорывом в эре антибиотиков. Азитромицин за короткое время стал одним из наиболее продаваемых антибактериальных препаратов в мире и удерживает эти позиции до настоящего времени (Hicks L.A. et al., 2015; Jelic D. et al., 2016).

Азитромицин был синтезирован в 1980 г. (Kobrehel G. et al., 1985). В спектр его действия попадают большинство бактерий, являющихся патогенами инфекций дыхательных путей: грамположительная, грамотрицательная, атипичная и анаэробная флора, включая *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (Amsden G.W., 2001). Азитромицин приблизительно в 4 раза эффективнее эритромицина в действии на *H. influenzae*, и в 2 раза – на *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter* и *Legionella* sp. Новый макролид продемонстрировал в том числе значительно более выраженное действие на многие роды семейства *Enterobacteriaceae*. При этом на азитромицин не влияет способность бактерий вырабатывать β-лактамазу (Peters D.H. et al., 1992).

Минимальная ингибирующая концентрация для 90% штаммов *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* и *Yersinia* для азитромицина – <4 мкг/мл против 16-128 мкг/мл у эритромицина (Retsema J. et al., 1987). Кроме того, тесты in vivo показали, что токсичность азитромицина более чем вдвое меньше таковой эритромицина, к тому же у нового препарата отсутствует мутагенное, канцерогенное или тератогенное действие (Dokic S., 1988).

Период полураспада азитромицина в сыворотке крови после перорального применения составляет примерно 41 ч, а экскреция препарата почками пролонгирована, что ведет к медленной элиминации его из тканей. 63% азитромицина в сыворотке остаются не связанными с белками (у эритромицина – только 24%), это (в совокупности с быстрым проникновением действующего вещества в ткани) позволяет препарату концентрироваться в высоких дозах и задерживаться в очаге поражения, а также увеличить биодоступность при пероральном приеме (Dokic S., 1988).

Азитромицин, как и другие макролиды, характеризуется накоплением в воспалительных клетках, что чрезвычайно важно при лечении бактериальных инфекций. В воспаленной ткани происходит высвобождение хемоаттрактантов. Полиморфноядерные клетки, содержащие антибактериальное вещество, осуществляют хемотаксис в сторону очага воспаления и концентрируются в нем. Продукты жизнедеятельности бактерий активируют и дегранулируют воспалительные клетки, способствуя высвобождению макролидов и дальнейшей реализации их эффектов (Amsden G.W., 2001).

Основными преимуществами азитромицина являются его нестандартная фармакокинетика, метаболическая стабильность и высокая переносимость (Mutak S., 2007). Фармакокинетический профиль азитромицина (быстрый экстенсивный захват вещества клетками с дальнейшим медленным высвобождением) дает возможность применять этот препарат 1 раз в сутки при лечении большинства инфекций, что значительно повышает комплаенс амбулаторных пациентов, которым традиционно назначается более частое применение антибиотиков. Это одно из ключевых преимуществ азитромицина по сравнению с другими антибиотиками, в частности макролидами (Jelic D. et al., 2016).

Помимо прямого антибактериального эффекта азитромицин проявляет противовоспалительную активность, облегчающую течение инфекционных заболеваний. Он способен модулировать функцию Т-лимфоцитов субпопуляции CD4⁺ и дендритных клеток (Lin S.J. et al., 2016).

Азитромицин, кроме того, широко используется в терапии пневмококковой инфекции, муковисцидоза, бронхиальной астмы, хронических воспалительных заболеваний легких и облитерирующего бронхолита (Adibkia K. et al., 2016; Cai Y. et al., 2011). Длительное применение препарата снижает частоту обострений при бронхоэктатической болезни (Hare K.M. et al., 2015). Y.F. Wan и соавт. (2015) показали, что азитромицин смягчает проявления эмфиземы легких, влияя на количество нейтрофилов и макрофагов, а G.L. Piacentini и соавт. (2007) выявили угнетение гиперреактивности бронхов и снижение нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей (ДП) при проведении короткого курса азитромицина у детей с бронхиальной астмой. P. Matzneller и соавт. (2013) предположили, что клиническая эффективность азитромицина основывается на его свойстве создавать высокие внутриклеточные концентрации, иммуномодуляторном действии и влиянии на факторы вирулентности бактерий.

Именно противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов способны обеспечить их эффективность при вирусных инфекциях ДП (Min J.Y. et al., 2012). Недавние исследования позволяют сделать вывод, что частота случаев летальных исходов при респираторных вирусных инфекциях (РВИ) является следствием чрезмерно активного нейтрофильного воспалительного ответа (Mosquera R.A. et al., 2016). РВИ могут сопровождаться гиперцитокинемией или т.н. цитокиновым каскадом – повышенной выработкой и секрецией многочисленных провоспалительных цитокинов, в т. ч. Th1 и Th2 (Mosquera R.A. et al., 2016; Moreno-Solis G. et al., 2015). Нарушение баланса цитокинов приводит к развитию фатальных клинических проявлений, в частности массивного отека легких, острой бронхопневмонии, альвеолярных крововизлияний и острого респираторного дистресс-синдрома (Min J.Y. et al., 2012). Азитромицин способен снижать уровни интерлейкинов-1β, -6, -10, фактора некроза опухоли и других медиаторов воспаления (Marjanovic N. et al., 2011), что облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление.

Азитромицин эффективен также при большинстве подвидов пневмоний: пневмококковой, атипичной, аспирационной, криптогенной организующейся и т. д. M. Laoraiboon и соавт. (2015) провели поиск по базам CENTRAL, MEDLINE и EMBASE, собрав данные о рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших эффективность азитромицина с таковой амоксициллина или амоксициллина/клавуланата у пациентов с острыми инфекциями нижних ДП (15 исследований, n=2496). Сравнительный анализ данных участников групп выявил, что в группе больных острым бронхитом частота клинической неудачи при назначении азитромицина была значительно ниже таковой при назначении амоксициллина или амоксициллина/клавуланата (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,45-0,88). Частота эрадикации патогена также значительно не отличалась (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,87-1,03). Кроме того, в группе азитромицина наблюдалось меньше случаев нежелательных явлений (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,57-1,00).

В ретроспективное когортное исследование E.M. Mortensen и соавт. (2014) было включено около 64 тыс. пациентов пожилого возраста, госпитализированных с пневмонией на протяжении 2002-2012 гг. и принимавших азитромицин или другую рекомендованную антибиотикотерапию. В группе азитромицина наблюдался значительно более низкий, в сравнении с контрольной группой, уровень 90-дневной смертности (17,4 против 22,3% соответственно; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,70-0,76). По одной из гипотез, этот эффект обусловлен иммуномодулирующим действием азитромицина.

Несмотря на то что в мультицентровом исследовании клинической эффективности и безопасности азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией (ВБП), осуществленном S. Kohno и соавт. (2014), большинство изолированных культур *S. pneumoniae* при лабораторном тестировании оказались резистентными к азитромицину, авторы выявили высокую результативность лечения ВБП этим препаратом (эрадикация бактерий в 90,9% случаев), что объясняют т.н. парадоксом «in vivo-in vitro».

Q.-L. Ding и соавт. (2015) в своей работе описывают успешное применение азитромицина при криптогенной организующейся пневмонии.

S. Magumo и соавт. (2014) отмечают хорошую результативность азитромицина в лечении аспирационной пневмонии, частыми этиологическими факторами которой выступают внутриротовые анаэробобразные бактерии, вызывающие периодонтит (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella* и т.п.). Авторы обследовали около 500 больных и отметили сопоставимую эффективность лечения в группах традиционной терапии (ампициллин + сульбактам) и азитромицина (74,1 против 75,0% соответственно; p=1,000), а также частоту летальных исходов и длительность госпитализации (11,1 против 8,3%; p=0,753; 22,3±7,3 против 20,5±8,1 дня; p=0,654 соответственно). Однако общие расходы на антибактериальную терапию в группе азитромицина были ниже. Авторы считают, что результативность азитромицина обусловлена его уникальными характеристиками: фагоцитарной доставкой к очагу воспаления, пролонгированным периодом полураспада, угнетающим действием на выработку пневмококком пневмолизина, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

Существует также мнение, что прием азитромицина в качестве профилактического средства способен уменьшить заболеваемость острыми РВИ у детей с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ). Предварительные результаты исследования профилактического использования азитромицина у мышей, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом, свидетельствуют в пользу снижения воспаления ДП и тяжести болезни при приеме препарата (Mosquera R.A. et al., 2016). Это подтверждается и результатами метаанализа, проведенного I.J. Onakpoya и соавт. (2015), в котором было выявлено, что прием азитромицина в качестве профилактики значимо уменьшает частоту обострений при ХЗЛ (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,48-0,76; p<0,0001) на фоне отсутствия учащения побочных эффектов.

Среди преимуществ азитромицина – воздействие на широкий спектр патогенов, реализация плейотропных эффектов (в первую очередь противовоспалительного и иммуномодулирующего влияния), хорошая переносимость и оптимальные фармакокинетические свойства. Применение азитромицина 1 раз в сутки коротким 3-дневным курсом обеспечивает выраженный клинический результат в терапии большинства инфекций дыхательной системы и характеризуется благоприятным соотношением цена/качество.

Одним из таблетированных препаратов азитромицина, представленных в Украине, является Азицин® (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»). Высокая популярность лекарственного средства Азицин® среди клиницистов и пациентов обусловлена короткой длительностью курса лечения, широким спектром действия и выраженной эффективностью на фоне относительно невысокой стоимости.

Азицин® – качественный азитромицин оптимальной ценовой категории, доступный различным категориям населения. Также данный макролид можно рассматривать как хороший вариант лечения для амбулаторных пациентов с низким комплаенсом.

Подготовила Лариса Стрильчук

Азицин®

Азитромицин

6 капсул 250 мг

3 таблетки 500 мг

- ✓ Широкий антимікробний спектр¹
- ✓ Імуномодулююча дія²
- ✓ Ефективність коротких курсів³

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»
Украина, 02023, м. Киев, вул. Борсигальська, 13. www.darnitsa.ua