А.Н. Грацианская, к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Антибиотики в педиатрической практике: азитромицин

Привлекательным представителем группы макролидов с точки зрения выбора антибиотика для лечения респираторных инфекций в педиатрической практике является азитромицин. Азитромицин хорошо знаком практикующим врачам во всем мире, и о его эффективности и безопасности накоплено большое количество надежных сведений.

Азитромицин имеет широкий спектр антимикробного действия, включающий грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, анаэробы, хламидии, микобактерии, микоплазмы, уреаплазмы, спирохеты и др.

Эффективность азитромицина в отношении внутриклеточных патогенов обусловлена его чрезвычайно высокой способностью проникать в клетки.

Макролиды применяются в основном перорально и хорошо абсорбируются из кишечника. Всасывание азитромицина происходит быстро, максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 ч. Благодаря хорошей растворимости в липидах азитромицин легко проникает в ткани и биологические жидкости, причем значительная его часть поглощается полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Фагоциты, «нагруженные» азитромицином, при миграции транспортируют его в очаг воспаления, где создается концентрация антибиотика, на 24-36% превышающая таковую в здоровых тканях. По способности проникать через гистогематические барьеры (кроме гематоэнцефалического) азитромицин превосходит бета-лактамы и аминогликозиды. Среди макролидов азитромицин создает самую высокую тканевую концентрацию (в 10-100 раз превышающую сывороточную), поэтому его уровень в плазме крови низкий. В наиболее высоких концентрациях азитромицин обнаруживается в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, альвеолярной жидкости, лимфатических узлах, печени, почках; в меньших (однако более чем в 10 раз превышающих сывороточные) – в мышечной и жировой тканях. Через 24-96 ч после приема азитромицина его концентрация в слизистой оболочке бронхов в 200 раз, а в бронхиальном секрете – в 80 раз превышает сывороточную.

Азитромицин имеет самый длительный период полувыведения (T1/2) среди макролидов – 35-50 ч, при многократном приеме – до 48-96 ч, что позволяет назначать антибиотик 1 раз в сутки. Период полувыведения из тканей значительно больше. Терапевтическая концентрация азитромицина в тканях сохраняется до 5-7 дней после отмены (эритромицина – в течение 1-3 дней). Макролиды подвергаются биотрансформации в печени при участии цитохрома P450 и выводятся с желчью в виде активных или неактивных метаболитов и в неизмененном виде. Азитромицин метаболизируется в небольшой степени, в связи с чем не влияет на метаболизм других лекарственных средств. 50% препарата выделяется с желчью в неизмененном виде и около 6% выводится с мочой.

Макролиды относятся к наиболее безопасным антибиотикам, в частности азитромицин разрешен к применению при беременности (категория безопасности B по классификации FDA). Общая частота развития побочных эффектов азитромицина у детей составляет около 9% (при использовании эритромицина – 30-40%). Частота побочных эффектов, требующих отмены препарата, составляет 0,8%. В двойном слепом исследовании переносимости азитромицина с участием 2598 детей побочные эффекты наблюдались у 8,4% больных. Нежелательные реакции регистрировали достоверно чаще у детей, получавших препараты сравнения (12,9%) – амоксициллин/клавуланат, ампициллин, феноксиметилпенициллин, цефалексин, цефаклор, доксициклин, диклоксациллин, флуклоксациллин, джозамицин и эритромицин.

В отличие от применения бета-лактамных антибиотиков дисбактериоз и связанные с ним осложнения для терапии азитромицином не характерны, поскольку, как и остальные макролиды, азитромицин не оказывает значимого влияния на нормальную микрофлору кишечника.

Аллергические реакции на азитромицин встречаются менее чем в 1% случаев, в то время как на пенициллины они развиваются в 10%, а на цефалоспорины – в 4% случаев.

Подавляющее большинство клинических исследований азитромицина было посвящено изучению его эффективности при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей.

С 1991 по 2001 г. эффективность азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей изучалась в 29 исследованиях у 7240 больных, в том числе 4263 детей. В 5 исследованиях (n=1687) изучалась эффективность 3-дневного курса терапии азитромицином, а в качестве препаратов сравнения применяли рокситромицин, кларитромицин, амоксициллин/клавуланат или цефаклор в течение 7-14 дней. В 3 исследованиях азитромицин по клинической и бактериологической эффективности был сопоставим с препаратами сравнения, а в одном превосходил их. В одном исследовании были оценены результаты 3- и 5-дневного курса лечения азитромицином, которые оказались сравнимыми.

В течение 10 лет эффективность азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей изучалась в 29 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у 5901 больного, в том числе у 762 детей. В 12 исследований были включены пациенты с различными инфекциями, в 9 – больные с обострением хронического бронхита, в 9 – пациенты с пневмонией. В 22 исследованиях изучалась эффективность 3-дневного курса терапии азитромицином, в пяти – 5-дневного, в двух – ступенчатой терапии (внутривенно, а затем внутрь) и в одном – однократного приема. В качестве препаратов сравнения в 8 исследованиях использовали макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), в 13 – пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, бензилпенициллин), в четырех – пероральные цефалоспорины (цефаклор, цефуроксим аксетил, цефтибутен), в одном – фторхинолоны (моксифлоксацин). Чаще всего (9 исследований) азитромицин сравнивали с амоксициллином/клавуланатом. Длительность применения препаратов сравнения обычно составляла 10 дней. Эффективность как 3-дневного, так и 5-дневного курсов терапии азитромицином была высокой и в большинстве исследований оказалась сопоставимой с таковой 10-дневных курсов лечения препаратами сравнения. В 5 исследованиях азитромицин превосходил по эффективности препараты сравнения (амоксициллин/клавуланат, эритромицин, бензилпенициллин и цефтибутен). Переносимость терапии в основных и контрольных группах была в целом сопоставимой, хотя в 4 исследованиях азитромицин вызывал нежелательные эффекты реже, чем амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. Разница была в основном обусловлена более низкой частотой желудочно-кишечных расстройств. Ни в одном исследовании азитромицин по переносимости не уступал препаратам сравнения.

Эффективность азитромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей у детей, таких как острый гнойный бронхит и внебольничная пневмония, так же высока, как и у взрослых. Результаты сравнительных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что по клинической эффективности, которая превышает 90%, азитромицин при таких инфекциях не уступает эритромицину, джозамицину, амоксициллину/клавуланату и цефаклору. В многоцентровом двойном слепом исследовании выявлена высокая эффективность азитромицина при микоплазменных пневмониях у детей.

При внебольничных пневмониях у детей (39 пациентов получали азитромицин 10 мг/кг 1 раз в сутки и 34 – амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг в 3 приема) клиническая эффективность составила 100 и 94% для азитромицина и амоксициллина/клавуланата соответственно.

В сравнительном исследовании азитромицина (10 мг/кг 1 раз в сутки) и амоксициллина/клавуланата (40 мг/кг в 3 приема) у 97 и 96 детей с инфекциями нижних отделов дыхательных путей клиническая эффективность составила 97 и 96% соответственно. При этом у пациентов, получавших азитромицин, выздоровление наступало достоверно быстрее, а частота побочных эффектов терапии была ниже.

В целом показана сравнимая эффективность короткого курса азитромицина и традиционных курсов лечения внебольничных пневмоний у детей.

Свидетельством высокой эффективности коротких курсов азитромицина (3-дневный курс при назначении внутрь 1 раз в сутки 500 мг взрослым и 10 мг/кг детям) при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей различной локализации являются результаты проспективного несравнительного изучения препарата в 235 медицинских центрах у 1574 взрослых и 781 ребенка. Излечение или быстрое улучшение наблюдались более чем в 96% случаев, эрадикация возбудителей – в 85,4%.

Таким образом, многократно и достаточно убедительно показано, что в педиатрической практике азитромицин относится к препаратам первого ряда при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, особенно вызванных внутриклеточными возбудителями.

Вместе с тем необходимо признать, что данные по эффективности и безопасности азитромицина получены в основном в исследованиях с оригинальным препаратом. Допустимо ли считать все данные по оригинальному азитромицину относящимися также и к его многочисленным генерикам? Этот вопрос уместен, разумеется, не только когда речь идет об азитромицине – он касается и всех генериков.

Правила выхода генериков на фармацевтический рынок принципиально отличаются от таковых для оригинальных препаратов. Создание оригинального, инновационного лекарства – это сложный многолетний процесс многоступенчатых до- и пострегистрационных испытаний для получения данных об эффективности и безопасности препарата у разных категорий пациентов, изучения отдаленных результатов лечения и редких нежелательных реакций. Именно гарантированное соответствие стандартам GMP и изученность в хорошо спланированных крупных клинических исследованиях являются основными преимуществами оригинального препарата. Огромные расходы на эти исследования (требования к испытаниям инновационных препаратов все более ужесточаются) фармацевтические компании возмещают за счет высокой стоимости конечного продукта. Таким образом, высокая стоимость оригинального препарата – его единственный недостаток, но для многих пациентов совершенно исключающий возможность воспользоваться его преимуществами. При производстве генериков компании не несут рискованных расходов, в этом случае задача состоит в том, чтобы максимально точно повторить (и представить убедительные доказательства точности воспроизведения) лекарство, которое за время патентной защиты зарекомендовало себя как эффективное, безопасное и востребованное средство. К генерикам предъявляются требования по эквивалентности оригинальному препарату, а именно – фармацевтической эквивалентности, биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности.

Принято считать, что корректно проведенные исследования фармацевтической и биоэквивалентности практически гарантируют сравнимость эффективности и безопасности генерика и оригинального препарата. Вместе с тем даже при условии доказанной биоэквивалентности существует возможность различий в эффективности с оригинальным препаратом. В случае использования при производстве генерика вспомогательных веществ, отличных от содержащихся в оригинальном препарате, даже при сохранении биодоступности активного вещества (то есть биоэквивалентности) может быть изменен профиль безопасности генерика по сравнению с оригинальным препаратом.

Объективным способом доказать лечебную взаимозаменяемость генерика с оригинальным препаратом является исследование терапевтической эквивалентности. Разумеется, затраты производителя генерика в этом случае возрастают, что в дальнейшем не может не отразиться на конечной стоимости продукта: качественный, проверенный генерик не может быть дешевым.

Таким образом, назначая оригинальный препарат или его качественный генерик, врач может рассматривать азитромицин как проверенный временем эффективный, безопасный и один из наиболее простых в применении антибиотик для лечения инфекции соответствующей бактериальной этиологии у детей.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Трудный пациент, февраль, 2014 г.