

Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии

Макролиды наряду с бета-лактамами и фторхинолонами по-прежнему остаются одними из наиболее часто назначаемых антибиотиков в амбулаторной практике. В первую очередь их используют для терапии внебольничных респираторных инфекций, что обусловлено рядом их клинико-фармакологических особенностей, прежде всего активностью в отношении большинства респираторных патогенов, включая атипичных возбудителей, хорошей переносимостью и наличием особых неантимикробных свойств, характерных исключительно для препаратов этого класса.

Первым представителем макролидов является эритромицин, созданный еще в 1952 г. Термин «новые макролиды» стал использоваться в начале 1990-х гг. после введения в клиническую практику таких препаратов, как азитромицин и кларитромицин. Важной вехой в истории этого класса антибиотиков стало появление в 1988 г. азитромицина, что связано с рядом его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Клиническая фармакология азитромицина

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактоном. Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата — в 300 раз по сравнению с эритромицином.

Кроме повышенной устойчивости к действию соляной кислоты, азитромицин по сравнению с эритромицином имеет улучшенные фармакокинетические свойства и более широкий спектр антимикробной активности. В частности, азитромицин способен в большей степени, чем эритромицин, проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность против *H. influenzae*, а также действовать на некоторых представителях семейства *Enterobacteriaceae*.

По механизму действия азитромицин аналогичен другим макролидным антибиотикам. Основной 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 могут проявлять бактерицидный эффект. Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина за счет создания более высоких внутриклеточных концентраций.

Спектр активности и проблемы резистентности

Грамположительные кокки. Азитромицин в 2-4 раза уступает эритромицину по активности *in vitro* против стафилококков и стрептококков, включая *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и метициллинчувствительные штаммы *S. aureus*. Стрептококки и стафилококки, устойчивые к эритромицину, резистентны к азитромицину. Азитромицин, как и эритромицин, практически не действует на большинство штаммов энтерококка.

Грамотрицательные кокки. Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки. Азитромицин является самым активным среди

макролидов против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу. 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. coli*, *P. multocida*, а его активность против *B. pertussis* такая же, как у эритромицина. Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *Bartonella spp.*, которые играют этиологическую роль при болезни «кошачьих царапин» и бациллярном ангиоматозе.

Уникальной особенностью азитромицина является то, что в отличие от эритромицина и других макролидов он способен действовать *in vitro* на отдельных представителях семейства *Enterobacteriaceae*, таких как кишечная палочка, шигеллы и, в меньшей степени, сальмонеллы. К азитромицину нечувствительны *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*

Хламидии, микоплазмы. По активности против хламидий, микоплазм и уреоплазм отличный между азитромицином и эритромицином почти не отмечается.

Спирохеты. Азитромицин в большей степени, чем эритромицин, активен против *B. burgdorferi*, которые вызывают болезнь Лайма. По действию на *T. pallidum* оба антибиотика практически равноценны.

Риккетсии. Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *S. burnetii* — риккетсий, вызывающих атипичную пневмонию.

Атипичные микобактерии. Так же, как и кларитромицин, азитромицин действует на внутриклеточный комплекс *M. avium*, обладающий природной устойчивостью к эритромицину.

Простейшие. В отличие от эритромицина азитромицин активен против *T. gondii*, причем действует и на цисты. В экспериментальных исследованиях выявлено, что азитромицин действует на *Stryptosporidium spp.*

Постантибиотический эффект

Азитромицин проявляет постантибиотический эффект и постантибиотический суб-МПК эффект против таких микроорганизмов, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, причем по продолжительности постантибиотического эффекта у гемофильной палочки и легионеллы он превосходит кларитромицин.

Развитие вторичной резистентности к макролидам осуществляется за счет двух основных механизмов:

- модификации мишени действия:
 - метилирования рибосом, обусловленного наличием у бактерий особых *erm2*-генов, ответственных за синтез белков-метиляз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия;
 - мутаций в рРНК;
 - мутаций в рибосомальных белках L4, L16, 22;
 - активного выведения (эффлюкса) антибиотика из микробной клетки за

счет протонной помпы, кодируемой генами *mefA* и *mefE*.

Показано, что уровень резистентности к макролидам, в том числе и региональный, напрямую зависит от частоты их применения. Однако клинически значимая резистентность к макролидам, включая азитромицин, среди *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в настоящее время отсутствует.

В отношении возбудителей респираторных инфекций одной из основных проблем является устойчивость пневмококков к макролидам, существенный рост которой отмечен еще в начале 1990-х гг. Уровни резистентности пневмококков колеблются в зависимости от региона и составляют от 1-4% (Швеция, Нидерланды и др.) до 80% (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.).

Следует подчеркнуть, что в РФ проблема резистентности пневмококков к макролидам не является актуальной — количество устойчивых к азитромицину микроорганизмов находится в пределах 6%, что приблизительно соответствует уровню резистентности к кларитромицину и эритромицину.

Неантимикробная активность

Влияние на нейтрофилы. 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 ткани. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8; фактора некроза опухоли альфа), усиливая выработку противовоспалительных (интерлейкинов 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 диapedез. Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени способствует фагоцитозу и антиинфекционной защите.

Фармакокинетика

После приема 0,5 г азитромицина площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ПФК0-72 составляет 4,3 мг × ч/л, максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) — 0,5 мкг/мл, время для достижения

максимальной сывороточной концентрации (T_{max}) — 2,2 ч.

Биодоступность азитромицина при приеме внутрь составляет 38%. При приеме капсул пищи снижает величину C_{max} на 52, а ПФК — на 43%. При приеме оральной суспензии C_{max} под влиянием пищи снижается на 56%, но величина ПФК при этом существенно не меняется. Антациды, содержащие соли магния и алюминия, также уменьшают C_{max} . Поэтому азитромицин следует принимать за час до или через 2 ч после приема пищи или антацидов.

Процент связывания азитромицина с белками плазмы напрямую зависит от его концентрации в сыворотке: от 51% при 0,02 мкг/мл до 7% при 2 мкг/мл. После приема внутрь азитромицин создает высокие концентрации в тканях, значительно превышающие плазменные. Объем распределения составляет 31,1 л/кг.

Азитромицин лишь частично метаболизируется в печени. Выводится преимущественно в активной форме через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Около 6% принятой дозы экскретируется в неизменном виде с мочой. Период полувыведения составляет в среднем 68 ч.

Профиль безопасности

Макролиды — один из самых безопасных классов антибиотиков. Крупнейшее исследование безопасности азитромицина включало 6600 пациентов (42% — женщины, 58% — мужчины; 61% участников — лица старше 16 лет). Нежелательные явления были отмечены у 15,4% пациентов, причем в основном (12,6%) со стороны ЖКТ. Менее чем в 1,5% случаев отмечались симптомы со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем, кожи, печени. Азитромицин хорошо переносился как молодыми, так и пожилыми пациентами. Из всех побочных эффектов 64% были легкой, 30% — среднетяжелой и 6% — тяжелой степени. Отмечались также клинически незначимые отклонения уровней лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, мочевины, калия и кальция.

Общая частота нежелательных явлений при приеме азитромицина у детей не превышает 9%, при этом более половины из них (5,3%) также представлены симптомами со стороны ЖКТ, такими как диарея (1-6%), боли в животе (1-4%), тошнота (0,5-2%), рвота (1-6%). По безопасности применения у беременных FDA относит азитромицин к категории В — препаратам, при применении которых риск повреждения плода низок и в отношении которых нет свидетельств токсического действия на плод в исследованиях у животных.

Клиническое применение азитромицина

Азитромицин находит широкое применение как у взрослых, так и у детей. Наиболее часто он используется при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, урогенитальных инфекциях, у больных СПИДом. Особенности фармакокинетики препарата позволяют применять его один раз в день, что обеспечивает высокую комплаентность лечения. При респираторных и кожных инфекциях одинаковой степени лечебный эффект достигается при

Продолжение на стр. 44.

Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии

Продолжение. Начало на стр. 43.

назначении антибиотика как 5-, так и 3-дневным курсом. Способность азитромицина создавать высокие и стабильные концентрации в тканях и секретах репродуктивных органов, а также его высокая активность против основных возбудителей урогенитальных инфекций позволяют назначать препарат пациентам с такой патологией однократно. Имеются сообщения об использовании азитромицина при боррелиозе и орогенитальных инфекциях. У больных СПИДом антибиотик может использоваться для профилактики диссеминированных оппортунистических инфекций, вызываемых внутриклеточным комплексом *M. avium*. Появилась информация о возможности применения азитромицина для профилактики малярии.

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Высокая эффективность азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей у взрослых, таких как тонзиллофарингит, острый средний отит, синусит, доказана многими контролируруемыми исследованиями. Как по клинической эффективности, которая составляет 93-100%, так и по степени эрадикации возбудителя (80-99%) азитромицин, назначаемый 3-дневным курсом в дозе 500 мг/день однократно, не уступает феноксиметилпенициллину, другим новым макролидам – рокситромицину, кларитромицину, а также оральному цефалоспориному цефаклору.

У пациентов с острыми тонзиллофарингитами при назначении азитромицина происходит более быстрое исчезновение клинических симптомов и улучшение общего состояния, чем при применении феноксиметилпенициллина. В то же время в рандомизированном исследовании было установлено, что 5-дневный курс азитромицина при тонзиллофарингите у взрослых уступает по эффективности как 3-дневному его приему, так и применению феноксиметилпенициллина в течение 10 дней. Фармакоэкономический анализ свидетельствует о преимуществах этого препарата, применяемого при тонзиллофарингитах в течение 3 дней, по сравнению с 10-дневным курсом рокситромицина с точки зрения критерия «стоимость/эффективность».

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты и внебольничные пневмонии, основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой 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 против атипичных респираторных патогенов (*Chlamydia spp.*, *M. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *C. burnetii*).

Высокая эффективность азитромицина у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных контролируемых клинических исследований, причем не выявлено достоверной разницы при сравнении азитромицина с другими макролидами,

пероральными пенициллинами и цефалоспоридами. Азитромицин, назначаемый преимущественно в течение 3 (реже 5) дней, при бронхитах и внебольничных пневмониях как по клинической (82-98%), так и по бактериологической (52-100%) эффективности не уступает эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7-10 дней. При применении азитромицина отмечены более быстрые нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение. Среди патогенов, которые были идентифицированы у больных, включенных в данные исследования, преобладали *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Кроме того, обнаруживались микоплазмы, хламидии и легионеллы.

В несравнительном исследовании азитромицин проявил 100% эффективность у больных с легионеллезом.

Несмотря на высокую эффективность азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией, следует с осторожностью подходить к его эмпирическому назначению при ее тяжелых формах, поскольку пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, в 20-30% могут сопровождаться бактериемией. Перспективной для таких ситуаций представляется инъекционная лекарственная форма азитромицина, позволяющая создавать высокие концентрации в плазме. При тяжелом, требующем госпитализации течении пневмонии антибиотик рекомендуется вводить внутривенно в дозе 500 мг/день не менее 2 дней с последующим переходом на пероральный прием в такой же дозе до общего курса 7-10 дней. Как показали первые контролируемые исследования, клиническая эффективность азитромицина при таком режиме дозирования составляет 83-90%.

У больных диффузным панбронхиолитом, вызванным *P. aeruginosa*, при длительном (в течение 3 мес) применении азитромицина в дозе 250 мг/нед эффективность последнего составляет 84,6%.

Урогенитальные инфекции

В нескольких контролируемых исследованиях получены убедительные доказательства того, что при приеме в дозе 1 г однократно антибиотик обладает выраженным лечебным эффектом при уретритах и цервицитах, особенно хламидийной этиологии, обеспечивая такой же высокий уровень эрадикации патогена (85-100%), как и доксициклин, назначаемый 7-дневным курсом. Высокий уровень эрадикации *C. trachomatis* подтверждается и при исследовании в отдаленный период – через 14, 21 и 35 дней после лечения. С 1993 г. азитромицин в виде однократного приема официально рекомендован для лечения острых урогенитальных хламидийных инфекций в качестве альтернативы доксициклину.

В Хорватии получены первые данные о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных. В сравнительном исследовании установлено, что по клинической и бактериологической эффективности при цервиците, вызванном *C. trachomatis*, азитромицин в дозе 1 г однократно не уступает эритромицину, назначаемому по 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Не выявлено никаких различий по исходам беременности между группами.

Клиническая эффективность азитромицина у больных мягким шанкром при однократном приеме 1 г составляет 89-92%.

Согласно результатам нескольких работ однократный прием 1 г азитромицина при острой гонорее обеспечивает эффективность на уровне 90-93% и практически такую же степень эрадикации гонококка. При увеличении дозы до 2 г уровень эффективности повышался до 99%, но при этом более чем у одной трети больных отмечались нежелательные реакции со стороны ЖКТ, причем у 17% они были расценены как тяжелые. В настоящее время однократный прием азитромицина при гонорее не является общепринятым.

Получены предварительные данные об эффективности азитромицина при раннем сифилисе. Назначение препарата в дозе 500 мг в день в течение 10 дней или по 500 мг через день до общей дозы 3 г сопровождается более быстрой, чем при применении бензилпенициллина и эритромицина, положительной динамикой клинического состояния пациентов. По скорости эрадикации *T. pallidum* азитромицин превосходит эритромицин, но уступает пенициллину.

При тяжелых формах инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, которые требуют стационарного лечения, азитромицин эффективен при использовании в виде ступенчатой схемы: в первые 1-2 дня по 500 мг/день внутривенно, далее по 250 мг/день внутрь до общего курса 7 дней. Если в этиологии данной инфекции предполагается роль анаэробного патогена, азитромицин необходимо применять в сочетании с препаратом, обладающим высокой антианаэробной активностью.

Инфекции кожи и мягких тканей

Согласно результатам контролируемого исследования у пациентов с целлюлитами, подкожными абсцессами и другими инфекциями, азитромицин при назначении по 500 мг/день в течение 3 дней как по клинической, так и по бактериологической эффективности не уступает диклоксациллину и флюксоксациллину. Имеется информация о возможности применения азитромицина при тяжелой угревой сыпи.

Орогенитальные инфекции

Появились данные о возможности использования азитромицина в стоматологии. В двойном слепом исследовании показано, что препарат является весьма эффективным элементом комплексного нехирургического лечения периодонтитов.

Клещевой боррелиоз

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 доксициклина, но по способности предупреждать рецидивы уступает амоксициллину.

Кишечные инфекции

В сравнительном контролируемом исследовании показано, что азитромицин, назначаемый в дозе 500 мг/день в течение 3 дней при острой диарее, вызванной *Campylobacter spp.*, по клинической эффективности не уступает ципрофлоксацину, а по скорости

прекращения выделения возбудителя превосходит его.

Появились результаты первых контролируемых клинических испытаний азитромицина при инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*.

В двойном слепом рандомизированном исследовании у взрослых с шигеллезом в Бангладеш азитромицин (500 мг, 250 мг × 4 дня) сравнивался с ципрофлоксацином (500 мг × 2 раза, 5 дней). Клиническая эффективность азитромицина составила 82%, ципрофлоксацина – 89%, бактериологическая – 94 и 100% соответственно. Различия были статистически недостоверными. Интересно отметить, что из 70% шигелл все были чувствительны к азитромицину и ципрофлоксацину, но только 20% были чувствительны к ко-тримоксазолу, 27% – к ампициллину и 47% – к налидиксовой кислоте.

В Индии проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности азитромицина в сравнении с хлорамфениколом при тифозной лихорадке, вызванной *S. typhi* (преимущественно) и *S. paratyphi*. Азитромицин назначался по 500 мг/день внутрь в течение 7 дней, хлорамфеникол – по 2-3 г/день внутрь в 4 приема в течение 14 дней. Клиническое выздоровление/улучшение на 8-й день отмечено у 86% пациентов, получавших азитромицин, и у 88% пациентов, получавших хлорамфеникол. При этом 100% эрадикация сальмонелл из крови отмечалась на 8-й день в группе азитромицина и только на 14-й день в группе хлорамфеникола. При бактериологическом исследовании стула на 21-й и 35-й день от начала терапии возбудитель не выявлялся. Таким образом, при тифозной лихорадке азитромицин, применяемый 7-дневным курсом, не уступает по клинической и бактериологической эффективности хлорамфениколу и может использоваться в регионах, эндемичных по хлорамфениколрезистентным штаммам *S. typhi*.

Заключение

Азитромицин является первым представителем 15-членных макролидоподобных антибиотиков, формирующих подкласс азалидов. Препарат наиболее эффективен у пациентов с инфекциями дыхательных путей, кожи и мягких тканей, при некоторых урогенитальных инфекциях. Азитромицин имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- лучше действует на грамотрицательную флору, особенно на *H. influenzae*;
- действует на *M. avium*;
- не разрушается в кислой среде;
- создает значительно более высокие и стабильные концентрации в тканях;
- имеет длительный период полувыведения, что позволяет принимать препарат 1 раз в день;
- используется коротким курсом – 3 или 5 дней, а при остром урогенитальном хламидиозе – однократно;
- реже вызывает нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия.

Применение азитромицина позволяет существенно упростить лечение инфекций, улучшить комплаенс и тем самым повысить эффективность антибактериальной терапии.

Список литературы находится в редакции. Трудный пациент, 2009, № 4-5.