

Азитромицин — надежный партнер в борьбе с инфекцией!

После революционного открытия английским микробиологом А. Флемингом первого антибактериального препарата пенициллина прошло более 80 лет. В настоящее время синтезировано огромное количество новых антибиотиков с улучшенными свойствами, высоким профилем безопасности и др. Одним из таких препаратов является азитромицин — представитель нового поколения макролидов с доказанной клинической эффективностью.

Азитромицин по праву занимает лидирующее положение в клинической и амбулаторной практике при лечении ряда инфекционно-воспалительных заболеваний. Успех препарата обусловлен уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, высоким профилем безопасности, возможностью

назначения детям, пожилым пациентам и беременным, различными формами выпуска, а также возможностью назначения короткими курсами, что значительно повышает комплаенс [1-4].

Спектр антимикробной активности

Азитромицин — современный 15-членный полусинтетический макролид — представитель подгруппы азалидов, имеющий высокую активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, в том числе внутриклеточных. В отличие от большинства других антибиотиков из группы макролидов данный препарат эффективно воздействует на *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы. Установлено, что азитромицин обладает высокой активностью в отношении аэробных грамположительных бактерий: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus* spp. групп C, F и G, *S. viridans*, *S. aureus*; аэробных грамотрицательных бактерий — *M. catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; анаэробных бактерий — *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.; внутриклеточных микроорганизмов — *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi*, а также *Treponema pallidum*. Азитромицин значительно более активен по сравнению с другими макролидами против *M. catarrhalis* [1, 5, 6].

Особенности фармакологического действия

В основе антимикробного действия азитромицина лежит способность нарушать синтез белка микроорганизмов посредством связывания с 50S субъединицами рибосом. Его преимуществами являются кислотоустойчивость, длительный период полувыведения — около 2-4 дней, хорошая способность проникать в органы, ткани и среды организма, например в легкие, бронхиальный секрет, пазухи носа, миндалины, среднее ухо, предстательную железу, почки, и накапливаться там в концентрациях, значительно превышающих уровень в сыворотке крови. Ценным свойством препарата является его способность проникать в гранулоциты, моноциты, лизосомы (важно для элиминации внутриклеточных возбудителей), альвеолярные макрофаги, фибробласты и таким образом достигать очага инфекции, создавая там концентрации, во много раз превышающие минимально подавляющие концентрации (МПК) для чувствительных микроорганизмов. Эта способность у азитромицина более выражена в сравнении с эритромицином. В результате проведенных исследований установлено, что через 12 ч после приема 500 мг азитромицина его концентрация в небных миндалинах была $3,6 \pm 0,5$ мкг/мл, что в 14 раз превышало таковую в сыворотке крови. Концентрация препарата в миндалинах в 30 раз превышала МПК для *S. pyogenes* — значимого этиологического фактора тонзиллофарингита. В других исследованиях была изучена фармакокинетика азитромицина в легочной ткани при 5-дневном применении. Высокая концентрация препарата в жидкости, омывающей альвеолы, и в тканевых макрофагах была зафиксирована на 7-е и 21-е

Хемоміцин®

Азитроміцин

Перемога в три ходи



- ✓ доведена біоеквівалентність, оптимальне співвідношення ціна/якість
- ✓ для пацієнтів I групи, хворих на негоспітальну пневмонію
- ✓ альтернативний препарат при інфекціях ЛОР-органів
- ✓ при неускладненому загостренні ХОЗЛ

Hemofarm



НИЖФАРМ
ГРУПА КОМПАНІЙ STADA

сутки после начала терапии. Установлено, что высокая тканевая концентрация азитромицина позволяет уменьшать длительность его приема при лечении инфекций дыхательных путей [1-7].

Отличительным свойством азитромицина также является способность в субингибирующих концентрациях снижать синтез альгината, который обеспечивает адгезию бактерий на биологических поверхностях и подвижность *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*; тем самым уменьшается степень колонизации и формирование биопленок. Кроме этого, азитромицин выгодно отличается наличием противовоспалительных, иммуномодулирующих и мукорегулирующих свойств, положительно влияющих на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз нейтрофилов. В ряде исследований подтверждено, что макролиды угнетают синтез и секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа и индуцируют секрецию противовоспалительных цитокинов – ИЛ-2, 4, 10 [2, 3, 5, 6].

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Для эффективного лечения азитромицином не рекомендуется применять его одновременно с антацидными препаратами (алюминий- и магнийсодержащими), поскольку такая комбинация замедляет его всасывание. В данном случае необходимо соблюдать перерыв (по меньшей мере, 2 ч) между приемом азитромицина и антацидов. Кроме этого, этанол и прием пищи снижают абсорбцию препарата. Проведенные исследования не выявили изменения протромбинового времени при назначении варфарина и азитромицина. Тем не менее, учитывая, что при взаимодействии макролидов и варфарина возможно усиление антикоагуляционного эффекта, таким пациентам следует проводить тщательный контроль протромбинового времени. Одновременное применение азитромицина и дигоксина повышает концентрацию последнего. При одновременном применении азитромицина с эрготамином и дигидроэрготамином отмечается усиление их токсического действия в виде вазоспазма, дизестезии. Назначение триазолама одновременно с азитромицином снижает клиренс и увеличивает фармакологические эффекты первого препарата. Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность циклосерина, непрямых антикоагулянтов, метилпреднизолона, фелодипина, лекарств, подвергающихся микросомальному окислению (карбамазепина, терфенадина, циклоспорина, гексobarбитала, алкалоидов спорыньи, вальпроевой кислоты, дизопирамида, бромкриптина, фенитоина, пероральных гипогликемических средств, теофиллина и других ксантиновых производных), за счет ингибирования микросомального окисления в гепатоцитах. Данный препарат не взаимодействует с рифабутином, поэтому его можно использовать для профилактики и лечения инфекций *M. avium* у больных СПИДом. Азитромицин фармацевтически несовместим с гепарином. Одновременное назначение макролидов с другими антибиотиками может обеспечить синергическое или аддитивное действие. Комбинация макролидов с β-лактамами, рифампицином успешно применяется при терапии тяжелых внебольничных пневмоний; возможно сочетание с фторхинолонами и аминогликозидами. Линкозамиды ослабляют действие азитромицина, а тетрациклин и клорамфеникол его усиливают [3, 5].

Побочные эффекты

Среди побочных действий азитромицина со стороны пищеварительной системы возможны диарея, тошнота, боли в животе; редко – рвота, метеоризм, диспепсия,

холестатическая желтуха, транзиторное повышение активности печеночных ферментов, у детей – запоры, анорексия, гастрит. Со стороны кардиоваскулярной и нервной систем – сердцебиение, головокружение, головная боль, сонливость; у детей – головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз; редко – нарушение сна и др. Азитромицин является альтернативой при аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Из всех антибактериальных препаратов макролиды, в том числе и азитромицин, обладают лучшим профилем безопасности [3, 8, 9].

Резистентность

Одна из актуальных проблем современной антибиотикотерапии – появление и/или усиление резистентности микроорганизмов. Возникновение последней зависит от вида микробов, источника штаммов, правильного выбора препарата и дозы и др. В результате широкомасштабных исследований определена тенденция к увеличению резистентности возбудителей инфекций дыхательных путей к макролидам, самая высокая резистентность была отмечена у *S. pneumoniae*. Согласно программе SENTRY по глобальному мониторингу резистентности с 1997 г. отмечается вариабельность резистентности пневмококков и низкая резистентность *H. influenzae* и *M. catarrhalis* к макролидным антибиотикам. Это обусловлено активным выведением препарата из микробной клетки и модификацией клетки-мишени – рибосомальной субъединицы 50S, определенным генотипом устойчивости пневмококка, характерного для того или иного региона (*met* – низкий уровень устойчивости или *erm* – высокий уровень устойчивости), мутациями и др. По мнению многих исследователей, на сегодняшний день нет подтвержденных данных о том, что увеличение резистентности бактерий к макролидам *in vitro* приводит к снижению клинической эффективности лечения этими препаратами, за исключением случаев массивной бактериемии, характерных для тяжелого течения инфекции и требующих применения других режимов антибактериальной терапии. Штаммы грамположительных кокков, которые обладают резистентностью к эритромицину, чаще всего не резистентны к современным макролидам, таким как азитромицин. При этом достоверно установлено, что внутриклеточные возбудители инфекций – *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* – высокочувствительны к макролидам [3, 6].

Применение в клинической и амбулаторной практике

Высокая активность азитромицина против широкого спектра возбудителей респираторных инфекций позволяет применять его при внебольничной пневмонии, бактериальных обострениях хронической obstructивной болезни легких, остром и хроническом тонзиллите, фарингите, остром бактериальном синусите, отите, фронтите, вторично инфицированных дерматозах, урогенитальных, кожных инфекциях и др. Согласно многочисленным исследованиям препарат имеет преимущество при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы [1-12]. Так, по данным российских авторов, пневмония представляет собой распространенную пульмонологическую патологию, которая ассоциируется с высокой смертностью: при внебольничных пневмониях она достигает 5%. Российские исследователи акцентируют внимание на целесообразности применения Хемомицина в терапии атипичной пневмонии. Сравнительные исследования относительно терапии атипичной пневмонии тетрациклинами и фторхинолонами показали безопасность применения данного препарата у новорожденных, детей и беременных. Поэтому Хемомицин

можно считать препаратом первого ряда для лечения атипичной пневмонии.

В другом исследовании применялся Хемомицин для терапии пациентов с внебольничной пневмонией. Сделан вывод, что он является препаратом выбора при терапии внебольничной пневмонии у взрослых пациентов, что обусловлено его высокой клинической эффективностью, незначительными побочными эффектами, которые не требуют отмены препарата [13, 14].

Важным аспектом фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний является экономическая составляющая. В результате проведенного фармакоэкономического анализа 5 производителей азитромицина, установлено, что наибольшая клиническая эффективность отмечалась в группах, где в сравнении с оригинальным препаратом и генерическими применялся Хемомицин. При этом наименьшие прямые медицинские затраты зарегистрированы при использовании данного препарата по сравнению с азитромицином других фирм производителей [15].

Доказанная эффективность Хемомицина в отношении широкого спектра возбудителей пневмонии позволила включить его в зарубежные стандарты по лечению внебольничной пневмонии. Так, в последних рекомендациях Американского общества инфекционистов/Американского общества торакальных врачей (2007) азитромицин рекомендован в качестве стартового препарата эмпирической терапии для пациентов, которые не имеют сопутствующих заболеваний и не получали терапии антибактериальными препаратами на протяжении последних 3 мес. Подчеркивается, что особое предпочтение отдается Хемомицину у пациентов с подозрением на хламидийную или микоплазменную этиологию заболевания и у лиц с переносимостью пенициллинов. Клинический эффект азитромицина, применяемого в течение 3 (реже 5) дней при обострениях хронического бронхита и внебольничных пневмониях, составил 82-98% и до 100% соответственно, не уступая более длительному курсу амоксицилина/клавулата и цефаклора. В другом исследовании за период с 1991 по 2001 год презентованы 29 испытаний у 5901 пациента с внебольничной пневмонией. Был сделан вывод, что у госпитализированных пациентов следует применять азитромицин. Независимо от тяжести пневмонии необходимо начинать лечение с парентерального введения препарата, переходя на ступенчатую терапию, что значительно сокращает затраты и длительность пребывания больного в стационаре [2, 3, 6].

Как свидетельствуют научные публикации, азитромицин успешно применяется при терапии облитерирующего бронхолита, муковисцидоза, где особенно ценны его неантибактериальные свойства, диарея путешественников, саркоидозе [1, 2, 7]. В многочисленных клинических исследованиях доказаны высокая эффективность препарата в элиминации внутриклеточных возбудителей, а также безопасность применения у детей и беременных. Подчеркивается, что одним из постулатов антибактериальной терапии микоплазменных пневмоний является соблюдение необходимой продолжительности терапии – 14 дней, чтобы перекрыть не менее двух циклов возможного внутриклеточного пребывания возбудителя [4, 5, 7-9, 11].

Проведенный метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых были представлены результаты по эффективности и наличию побочных эффектов в лечении урогенитального хламидиоза у беременных азитромицином и другими препаратами, показал, что азитромицин отличается меньшим количеством побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, высоким профилем безопасности и лучшим

комплаенсом. В других исследованиях приводятся данные о том, что однократный прием азитромицина в дозе 1 г обеспечивает надежную эрадикацию хламидий, сопоставимую с 7-дневным курсом доксицилина, в том числе и в отдаленный период – через 14, 21 и 35 дней после окончания лечения [9, 10].

Азитромицин можно применять короткими 3-дневными курсами в педиатрической практике при острых средних отитах, острых синуситах, тонзиллофарингитах, внебольничной пневмонии, что убедительно доказано во многих зарубежных исследованиях.

Азитромицин также является одним из наиболее востребованных препаратов в дерматовенерологической практике и широко применяется в базовой терапии стафилококковых и стрептококковых поражений кожи и мягких тканей: фурункула, импетиго, целлюлита, что обусловлено не только высокой эффективностью в элиминации данных возбудителей, но и наличием противовоспалительного и постантибиотического действия. По результатам Европейского надзора над потреблением антибиотиков (ESAC) макролиды занимают одно из ведущих мест среди антибиотиков, применяемых в амбулаторной практике, по объему потребления в этих странах, уступаая первенство лишь пенициллинам. При этом азитромицин входит в пятерку наиболее продаваемых в мире антибактериальных препаратов [1, 2, 5, 12]. В заключение следует отметить, что Хемомицин – азитромицин с подтвержденной биоэквивалентностью оригинальному препарату [17].

Таким образом, современный макролид азитромицин соответствует требованиям, предъявляемым к рациональной антибиотикотерапии, и вполне может называться золотым стандартом в лечении различной инфекционно-воспалительной патологии.

Литература

1. Буранова Г. Антибиотики. Делаем правильный выбор. Нов. аптека. – 2007. – № 2. – С. 24-25.
2. Визель А.А., Визель И.Ю. Азитромицин – от реалий к перспективе применения. *Consilium medicum. Болезни органов дыхания.* – 2009. – № 1. – С. 10-16.
3. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В. Значение азитромицина (Хемомицина) в терапии больных с инфекциями дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* – 2006. – Т. 14. – № 21. – С. 1560-1564.
4. Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клин. Фармакол. и терапия.* – 2006 – Т. 15. – № 2. – С. 32-36.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология макролидов. *Consilium medicum.* – 2009. – № 3. – С. 95-100.
6. Белобородов В.В. Современные макролиды в лечении инфекций дыхательных путей. *Рус.мед.журн.* – 2006. – Т. 14. – № 21. – С. 1535-1539.
7. Ноников В.Е. Некоторые аспекты антибиотикотерапии бронхолегочных инфекций. *Болезни дыхательных путей. Оториноларингология.* – 2010. – Т. 18, № 7. – С. 416 – 419.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). *Мать и дитя. Акушерство и гинекология.* – 2008. – Т.16. – №1. С. 23-27.
9. Карпов О.И. Короткие курсы антибиотиков в лечении осложненных респираторных инфекций у детей. *Детские инфекции.* – 2006. – №2. – С. 39-42.
10. Григорян В.А., Шпоть Е.В., Султанова Е.А., Петровский Н.В. Антибактериальная терапия при инфекциях урогенитального тракта. *Рус. мед. журн.* – 2007. – № 12. – С. 1037-1040.
11. Ноников В.Е., Воробьева М.Г. Микоплазменные пневмонии: диагностика и лечение. – Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 2. – С. 62-66.
12. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Бактериальные инфекции кожи: проблема выбора оптимального антибиотика. *Рус. мед. журн.* – 2005. – Т.13, № 16. – С. 1086-1090.
13. Новиков Ю.К., Головина Л.Д. и др. Эффективность и переносимость препарата Хемомицин (азитромицин) у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т.11, № 4. – С. 177-179.
14. Бердникова Н.Г. Макролиды в лечении атипичных пневмоний. *Болезни дыхательных путей. Антибиотики.* – 2007 – Т.15, №7. С. 616-619.
15. Мизерничий Ю.Л. Место современных макролидов в терапии пневмоний. *Пульмонология.* – 2008. – Т.10, №1.
16. Прохорович Е.А. Азитромицин. От клинической фармакологии к клинической практике. *Болезни дыхательных путей.* – 2006. – Т. 14, № 7. – С.567.
17. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2009, №3-4, 2009, с. 131.

Подготовила
Наталья Пятница-Горпинченко

