

Азитромицин — классика антибиотикотерапии

По материалам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии

За более чем 20 лет клинического применения азитромицин зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных и безопасных антибиотиков, находящихся в арсенале врача. Сегодня он включен практически во все согласительные документы международных и национальных респираторных обществ по лечению внебольничной пневмонии (ВП), а также в руководства по лечению других инфекций нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекций, передающихся половым путем, и др.

О давно известных и недавно открытых свойствах азитромицина речь шла на сателлитном симпозиуме компании «Тева», проходившем в рамках II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии. Участие в этом мероприятии приняли ведущие пульмонологи Украины.

Доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Сергей Сергеевич Симонов рассказал об истории создания препарата Сумамед и возможностях его применения в виде ступенчатой терапии негоспитальных инфекций нижних дыхательных путей.



— В 1980 г. группа исследователей хорватской фармацевтической компании Pliva под руководством Слободана Докича открыла новое антибактериальное вещество — азитромицин, а уже в следующем году новую молекулу запатентовали. В Украине оригинальным препаратом азитромицина является Сумамед производства компании «Тева».

По химической структуре азитромицин несколько отличается от других макролидов — он содержит дополнительный атом азота в структуре 14-членного лактонного кольца. В связи с этим его иногда относят к отдельному классу антибиотиков — азазидам. Хотя в целом фармакокинетические свойства и спектр антибактериальной активности азитромицина схож с макролидными антибиотиками, что даже позволяет считать его представителем этого класса, включение дополнительного атома азота обеспечило ряд уникальных свойств данного препарата.

Так, азитромицин более активен по сравнению с другими препаратами этого класса в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе таких распространенных респираторных патогенов, как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Среди уникальных фармакокинетических свойств азитромицина необходимо выделить длительный период полувыведения (при однократном приеме в среднем 2,5 суток), создание очень высоких концентраций в тканях и внутриклеточно (в том числе в макрофагах и нейтрофилах, доставляющих препарат в очаг воспаления), длительный постантибиотический эффект. Указанные свойства позволяют применять препарат 1 раз в сутки и проводить короткие курсы антибиотикотерапии, по эффективности сопоставимые с более длительным приемом других антибиотиков.

Создание лекарственной формы Сумамеда для внутривенного введения позволило врачам назначать его при тяжелом течении инфекций, в том числе в виде ступенчатой терапии. Следует отметить, что до недавнего времени широкое применение парентеральных форм макролидных антибиотиков сдерживала их плохая переносимость. Так, внутривенное введение эритромицина сопровождалось выраженными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и высокой частотой флебитов. Попытки медленного введения разведенного эритромицина через центральные вены не привели к значимому уменьшению количества местных реакций. Разработка внутривенной формы кларитромицина позволила существенно снизить частоту гастроинтестинальных побочных эффектов. Однако местные

воспалительные реакции при его применении встречались с такой же частотой, как при внутривенном введении.

Сравнительно недавно была создана устойчивая форма азитромицина для внутривенного введения. Исследования по изучению переносимости азитромицина, кларитромицина и эритромицина при внутривенном введении продемонстрировали, что местные воспалительные реакции при назначении азитромицина встречались достоверно реже, чем в группах кларитромицина ($p < 0,05$), а гастроинтестинальные реакции — достоверно реже, чем при применении эритромицина ($p < 0,05$). Более того, при внутривенном введении азитромицина частота гастроинтестинальных побочных явлений лишь незначительно превосходила соответствующий показатель на фоне применения плацебо.

Микробиологическая активность и основные фармакокинетические свойства пероральной и внутривенной форм азитромицина мало отличаются, однако биодоступность последней выше и составляет 100%, что позволяет достичь более высокой концентрации препарата в сыворотке крови. Это имеет большое значение в лечении больных с тяжелыми инфекциями и бактериемией.

Наличие внутривенной формы Сумамеда дает возможность проводить ступенчатую антибактериальную терапию, которая подразумевает последовательное применение парентеральной и пероральной форм антибиотика. Благодаря этому можно сократить период парентерального введения препарата, а следовательно — уменьшить риск нежелательных реакций, длительность пребывания пациента в стационаре и затраты на лечение без ущерба для эффективности лечения. Считается, что ступенчатая антибиотикотерапия должна проводиться одним и тем же препаратом.

Антибиотик, применяемый для ступенчатой терапии ВП, должен соответствовать определенным требованиям:

- активность в отношении большинства потенциальных возбудителей ВП, требующей госпитализации;
- наличие лекарственных форм для парентерального и перорального применения;
- оптимальный режим дозирования антибиотика (1 раз в сутки);
- приемлемый профиль безопасности;
- минимальный потенциал лекарственных взаимодействий.

Перечисленным критериям в наибольшей степени соответствует препарат Сумамед.

В большинстве случаев ступенчатая терапия предполагает следующую схему: внутривенное введение препарата в течение 2-3 суток с последующим переходом на пероральный прием в течение 3-7 дней. Критерием перехода на пероральный прием антибиотика является достижение клинического улучшения на фоне стартовой внутривенной антибактериальной терапии (существенное снижение температуры тела, уменьшение выраженности кашля и других респираторных симптомов, снижение интоксикации, тенденция к нормализации количества лейкоцитов периферической крови, отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции). Следует подчеркнуть, что нормализация

рентгенологической картины происходит не так быстро, как улучшение общего состояния пациента и результатов лабораторных исследований, поэтому при определении сроков перехода на пероральный прием антибиотика ориентироваться следует в первую очередь на динамику клинической картины.

После перехода на пероральный прием антибиотика за состоянием пациента в течение 1-2 дней наблюдают в условиях стационара, после чего лечение продолжают амбулаторно. Однако, если у врача возникают сомнения относительно приверженности пациента к лечению, нет возможности обеспечить уход за больным в домашних условиях и т.д., пероральное применение антибиотика необходимо продолжить в стационаре.

Высокая эффективность ступенчатой терапии азитромицином подтверждена в ряде клинических исследований. Так, в проспективном сравнительном мультицентровом исследовании E.N. Vergis et al. (2000) с участием взрослых пациентов, госпитализированных по поводу ВП, сравнивали ступенчатую терапию азитромицином с комбинированной терапией цефуроксимом и эритромицином. Первая группа пациентов ($n=67$) получала азитромицин в дозе 500 мг в/в один раз в сутки в течение 2-5 дней с последующим переходом на пероральный прием этого же препарата в дозе 500 мг 1 раз в сутки длительностью 7-10 дней. Второй группе больных ($n=78$) назначали цефуроксим в дозе 750 мг в/в 3 раза в сутки на протяжении 2-7 дней и эритромицин 0,5-1,0 г в/в 4 раза в сутки в течение 2-7 дней, затем — цефуроксима аксетил 500 мг перорально 2 раза в сутки длительностью 7-10 дней и эритромицин 0,5-1,0 г внутрь 4 раза в сутки 21 день. Клиническая эффективность составляет 91% в каждой группе, однако частота нежелательных реакций была достоверно ниже у пациентов, принимавших азитромицин, — 12% и 49% соответственно, в том числе воспалительных реакций в месте введения препарата — 6% и 36% соответственно, нежелательных реакций со стороны ЖКТ — 1% и 23%.

Заведующий отделом технологий лечения неспецифических заболеваний легких, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович Дзюблик осветил актуальные вопросы лечения больных ВП.



— В ведении больных ВП принципиальны следующие вопросы: где лечить, чем лечить и как долго лечить больного?

В настоящее время в развитых странах около 80% пациентов с ВП лечатся амбулаторно, тогда как в нашей стране этот показатель составляет менее 50%, то есть значительная часть больных госпитализируется без веских на то оснований. Правильно ответить на вопрос «где лечить пациента?» врач может с помощью прогностических шкал.

Шкала PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) была разработана в 1997 г. для оценки факторов риска

летального исхода при пневмонии. Она рекомендована для практического применения приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «пульмонология» и является наиболее полной из существующих сегодня шкал. Однако она регламентирует необходимость оценки ряда лабораторных показателей (уровень азота мочевины, натрия, глюкозы, гематокрита, pH артериальной крови), часть из которых невозможно определить в амбулаторно-поликлинических учреждениях нашей страны и даже в некоторых стационарах.

В 2001 г. Британское торакальное общество предложило упрощенную шкалу оценки риска неблагоприятного исхода при ВП, однако она тоже не очень удобна для применения в амбулаторных условиях.

Поэтому в 2003 г. была разработана новая шкала для оценки прогноза при ВП, которую можно использовать в амбулаторных условиях — CURB-65/CRB-65. Использование шкалы CURB-65 предполагает оценку следующих показателей:

- C** — нарушение сознания;
- U** — азот мочевины крови >7 ммоль/л (отсутствует в шкале CRB-65);
- R** — частота дыхания (ЧД) ≥ 30 /мин;
- B** — низкое диастолическое (ДАД) или систолическое (САД) артериальное давление: ≤ 60 мм рт. ст. и <90 мм рт. ст. соответственно;
- 65** — возраст не менее 65 лет.

Наличие каждого из перечисленных признаков оценивается в один балл. Выбор места лечения больного зависит от суммы набранных баллов:

0 баллов — 1-я группа, риск летального исхода не превышает 1-2%, лечение проводится амбулаторно;

1-2 балла — 2-я группа, риск летального исхода составляет 8%, пациент нуждается в госпитализации;

3-4 балла — 3-я группа, риск летального исхода превышает 30%, необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Поскольку пневмония является острым заболеванием преимущественно бактериальной этиологии, пациенту с таким диагнозом обязательно показана антибиотикотерапия.

Необходимо подчеркнуть важность адекватного назначения антибактериального препарата. По данным ВОЗ, практически в 75% случаев антимикробные препараты применяются нерационально, что способствует росту антибиотикорезистентности возбудителей, повышению частоты нежелательных реакций, удлинению срока терапии, увеличению ее стоимости. Чаще всего необоснованное применение антибиотиков встречается при заболеваниях вирусной этиологии, в частности при остром бронхите, который в 90% случаев вызывается вирусами.

Антибиотик для эмпирической терапии ВП должен отвечать следующим критериям: обладать высокой активностью в отношении предполагаемых возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, атипичные микроорганизмы), создавать терапевтические концентрации в тканях и жидкостях нижних дыхательных путей (превышать минимальную подавляющую концентрацию для данного микроорганизма в течение длительного времени), характеризоваться минимальной индукцией антибиотикорезистентности, оптимальным профилем безопасности, быть удобным в применении (1 раз в сутки), характеризоваться оптимальным соотношением стоимость/эффективность.

Продолжение на стр. 26.

Азитромицин — классика антибиотикотерапии

По материалам II Международного конгресса по антиинфекционной химиотерапии

Продолжение. Начало на стр. 25.

На выбор антибиотика может влиять наличие модифицирующих факторов (факторов риска): возраст старше 65 лет, алкоголизм, истощение, иммунодефицитные состояния, тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов, прием системных кортикостероидов, пребывание в доме престарелых, антибактериальная терапия в последние 3 месяца. Наличие этих факторов указывает на высокую вероятность ВП, вызванной так называемыми проблемными возбудителями — метициллинрезистентным золотистым стафилококком, антибиотикорезистентными штаммами энтеробактерий, синегнойной палочкой.

В настоящее время для лечения ВП используют преимущественно три класса антибактериальных препаратов: β -лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны. Среди них важное место занимают макролидные антибиотики.

По хронологии открытия они подразделяются на «ранние» (синтезированы в 50-70 гг.) — эритромицин, олеандомицин, спирамицин, джозамицин и «новые» (синтезированы в 80-90 гг.) — азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин/мидекамицина ацетат, диритромицин. «Новые» макролиды характеризуются более высокой активностью в отношении атипичных возбудителей, более благоприятным профилем безопасности и лучшей переносимостью, меньшим потенциалом лекарственного взаимодействия, возможностью проводить короткий курс лечения. В целом все макролиды отличаются единым механизмом антимикробного действия и сопоставимый спектр противомикробной активности. Различаются макролиды прежде всего особенностями фармакокинетики и профилем безопасности.

В настоящее время макролиды используются для антибиотикотерапии ВП практически во всех странах мира и занимают одно из центральных мест в международных и национальных руководствах по лечению этого заболевания. Согласно последнему консенсусу по лечению ВП, разработанному Американским торакальным обществом совместно с Американским обществом инфекционистов в 2007 году, у больных ВП без сопутствующих заболеваний и модифицирующих факторов препаратами выбора являются макролиды или доксициклин. У пациентов с ВП при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, модифицирующих факторов или в случае применения антибиотиков в предыдущие 3 месяца препаратами первого выбора является комбинация β -лактама и макролида (терапия проводится амбулаторно). Макролиды также показаны для лечения взрослых пациентов с ВП, госпитализированных в терапевтическое отделение или отделение интенсивной терапии.

Согласно отечественным рекомендациям (приказ МЗ Украины № 128) макролиды можно применять у всех групп больных ВП:

- 1-я группа — в виде монотерапии, пероральный прием;
- 2-я группа — в виде монотерапии перорально или в сочетании с β -лактамом перорально;
- 3-я группа — перорально в сочетании с парентеральным введением β -лактама;
- 4-я группа — в/в в комбинации с β -лактамом в/в.

Эффективность комбинации макролида и β -лактама доказана во многих контролируемых рандомизированных исследованиях.

При анализе исходов ВП у 44 814 больных было показано, что при монотерапии макролидами отмечается более низкая летальность — 2,2% по сравнению с терапией другими антибиотиками (цефтриаксон

и другие цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины $\geq 5\%$). Назначение макролидов в комбинации с цефтриаксоном приводит к снижению риска летального исхода на 30-60% по сравнению с монотерапией β -лактамом или фторхинолоном; сокращению госпитального этапа лечения (на 0,62-1,51 дня; $p < 0,005$); уменьшению прямых затрат на лечение (R.V. Brown et al., 2003).

При ведении пациентов с пневмококковой ВП, осложненной вторичной бактериемией, наиболее низкой летальности удается добиться при назначении комбинированной терапии β -лактамом и макролидом (J. Martinez et al., 2003).

Оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48-72 часа от начала лечения. При наличии позитивной динамики (снижение температуры тела, уменьшение проявлений интоксикации, отсутствие признаков дыхательной недостаточности) следует продолжить прием стартового препарата даже в том случае, когда лаборатория дает заключение об устойчивости микроорганизма к данному антибиотику. При отсутствии клинического эффекта или ухудшении состояния пациента стартовый препарат заменяют антибиотиком второго ряда.

Длительность антибактериальной терапии ВП с нетяжелым течением (микробиологические данные отсутствуют) должна составлять 7 дней, при тяжелом течении — 10 дней (3-5 дней после нормализации температуры тела). Исключением являются ВП, вызванные атипичными возбудителями (14 дней), легионеллами, золотистым стафилококком, энтеробактериями (14-21 день). Антибиотики не следует принимать до полной нормализации рентгенологической картины или аускультативных данных.

На неантибактериальных эффектах и профиле безопасности макролидов остановился **заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой.**



— История фармакологии знает немало примеров обнаружения новых лекарственных свойств у, казалось бы, давно изученных препаратов. Вряд ли несколько десятилетий назад кто-то мог предположить, что ацетилсалициловая кислота, применяемая при дегенеративно-воспалительных заболеваниях суставов, станет препаратом первого ряда в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. Со временем выяснилось, что множественные плейотропные эффекты (иммунологические, антиаритмические и т.д.) характерны для статинов. Подобная ситуация сложилась и с азитромицином, который, помимо высокой антибактериальной активности, продемонстрировал уникальные иммуномодулирующие свойства.

Оказалось, что азитромицин (Сумамед) снижает вирулентность патогена, подавляет продукцию токсических веществ бактериального происхождения, ингибирует образование биопленки синегнойной палочкой и др.

Этот препарат угнетает секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 3, ИЛ-5, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α) Т-лимфоцитами и моноцитами и способствует повышению уровня противовоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10).

Азитромицин (Сумамед) подавляет нейтрофильное воспаление посредством

уменьшения нейтрофильного оксидантного «взрыва», угнетения миграции нейтрофилов в очаг воспаления и их адгезии, активации апоптоза и дегрануляции нейтрофилов.

Также установлена способность азитромицина уменьшать выраженность эозинофильного воспаления, играющего важную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Таким образом, азитромицин может быть препаратом выбора при лечении инфекционно зависимых обострений ХОЗЛ (нейтрофильное воспаление) и БА (эозинофильное воспаление).

Кроме того, Сумамед (азитромицин) оказывает опосредованный бронходилатационный эффект за счет подавления высвобождения эндотелина-1 и холинергической иннервации гладкой мускулатуры дыхательных путей. Препарат усиливает мукоцилиарный транспорт и подавляет секрецию бокаловидных клеток.

Азитромицин (Сумамед) в большей степени, чем другие макролиды, проникает в полиморфноядерные лейкоциты и значительно дольше задерживается в них, что повышает их способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Другие макролиды элиминируются из моноцитов за счет эффлюкса, поэтому их действие в отношении этих клеток неспецифично и непродолжительно.

В эксперименте с участием здоровых добровольцев, принимавших азитромицин (Сумамед) в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, было показано бифазное иммуномодулирующее действие препарата. В первой фазе происходила стимуляция дегрануляции нейтрофилов и окислительного «взрыва», что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. После достижения эрадикации бактерий (вторая фаза действия азитромицина) происходило уменьшение продукции ИЛ-8 и других цитокинов/хемокинов, что обеспечивало минимизацию выраженности воспалительной реакции (O. Culic et al., 2002).

В одном из исследований изучали эффективность азитромицина в качестве средства профилактики обострений у больных ХОЗЛ с высоким риском обострений и неэффективностью лечения. Первая группа пациентов ($n=54$) получала азитромицин в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней через каждый 21 день с сентября по май, вторая группа ($n=40$) была контрольной. В группе профилактического лечения оказались достоверно ниже по сравнению с группой контроля количество обострений (187 и 249 случаев соответственно; $p < 0,0001$) и частота госпитализаций в год (22 и 45 соответственно; $p < 0,05$) (J. Gomez et al., 2000). Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности азитромицина в предупреждении обострений ХОЗЛ. Однако предложенная схема профилактики обострений ХОЗЛ с помощью регулярных коротких курсов антибиотикотерапии может способствовать росту антибиотикорезистентности микроорганизмов, поэтому возможность ее практического применения требует более глубокого изучения.

Как известно, эозинофильное воспаление является основным патогенетическим звеном БА (чем тяжелее заболевание, тем более выражен воспалительный процесс). На экспериментальной модели атопической БА было продемонстрировано, что применение азитромицина уменьшает количество лейкоцитов в легочной ткани и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа, снижает уровень интерлейкинов и хемокинов, ингибирует распространение метаплазии клеток слизистой оболочки, тем самым сдерживая ремоделирование бронхов (A. Weigelman, 2009).

В настоящее время при инфекционных обострениях ХОЗЛ и БА азитромицин (Сумамед) является препаратом первого выбора, поскольку никакой другой антибиотик не обладает высокой активностью в отношении основных респираторных

патогенов в сочетании с выраженным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Не так давно у макролидов был открыт еще один механизм антибактериального действия — разрушение и предотвращение образования биопленки *P. aeruginosa*, благодаря которой микроорганизм защищается от антибиотиков и факторов иммунной защиты. Этот механизм действия макролидов реализуется за счет снижения в мембранах бактерий алгинатов и общего количества полисахаридов, что повышает проницаемость мембран для антипсевдомонадных антибиотиков и повышает доступность микроорганизмов для фагоцитоза нейтрофилами. Кроме того, муколитика макролидов при длительном приеме внутри клетки *P. aeruginosa* ослабляет вирулентность патогена. Наиболее выраженным ингибирующим влиянием на синтез алгинатов (биопленки) обладает азитромицин (Сумамед). Таким образом, применение азитромицина в комбинации с антисинегнойными препаратами существенно повышает эффективность антибактериальной терапии. В исследовании Jian Wu et al. (2005) добавление макролида к схеме лечения нозокомиальной пневмонии, вызванной мультирезистентной синегнойной палочкой, способствовало восстановлению чувствительности микроорганизма к аминогликозидам в процессе лечения и привело к клиническому успеху в 85,87% случаев. В то же время клиническая эффективность в группе пациентов, не принимавших макролид, составила всего 35,7%.

И в завершение необходимо отметить высокий профиль безопасности макролидов. Так, аллергические реакции при применении макролидов возникают не более чем в 0,5-1% случаев. Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы бывают очень редко и представлены преимущественно головной болью. Что касается риска увеличения интервала QT на фоне применения макролидов, то он несколько преувеличен. Так, по данным Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), за период с 1987 по 2000 год было зафиксировано 156 случаев нарушений ритма, ассоциированных с приемом макролидов, из которых только 78 случаев возникли при монотерапии макролидами. Чаще всего, увеличение интервала QT мы можем наблюдать у больных пожилого возраста, с ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма в анамнезе. Таким пациентам можно рекомендовать на 3-4-й день приема макролидов проводить суточный холтеровский мониторинг ЭКГ.

Подводя итоги симпозиума, мы можем отметить следующие преимущества азитромицина (Сумамеда) в лечении инфекций дыхательных путей:

- **активность в отношении большинства потенциальных возбудителей;**
- **устойчивость в кислой среде и высокая биодоступность;**
- **способность создавать высокую концентрацию антибиотика в тканях и жидкостях дыхательных путей на протяжении длительного периода времени;**
- **наличие плейотропных эффектов (противовоспалительного, иммуномодулирующего);**
- **оптимальный режим дозирования антибиотика (1 раз в сутки) и возможность проведения коротких курсов антибиотикотерапии, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии;**
- **наличие лекарственных форм для внутривенного введения и перорального применения, что позволяет проводить ступенчатую терапию;**
- **высокий профиль безопасности и хорошая переносимость;**
- **минимальный потенциал лекарственных взаимодействий.**

Подготовила **Наталья Мищенко**