

Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя

А.И.Синопальников, А.А.Зайцев
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

Введение

История рождения класса макролидных антибиотиков начинается с 1952-го года, когда из культуры *Streptomyces erythraeus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Рагау, был выделен эритромицин, с успехом применявшийся в течение многих последующих лет при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей и др. [1]. Однако низкая биодоступность эритромицина при приеме внутрь, большое число нежелательных явлений (НЯ) и быстрая элиминация, требующая частого повторного приема препарата [2], с одной стороны, и осознание клинического значения в патологии человека таких возбудителей, как *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydoxilla spp.*, *Campylobacter spp.* и других внутриклеточных патогенов – с другой, послужили толчком к созданию новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью, привлекательным профилем безопасности и широким спектром антимикробного действия.

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков и их производных, из которых 11 разрешены к клиническому применению в Российской Федерации (рис. 1). По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства [1]. Основу всех макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода макролидные антибиотики подразделяются на 14-членные (природные – эритромицин, олеандомицин; полусинтетические – кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды) – азитромицин (полусинтетический препарат) и 16-членные (природные – спирамицин, джозамицин, мидекамицин; полусинтетические – рокитамицин, мидекамина ацетат). Пролекарства представляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, характеризующиеся большей кислотоустойчивостью и, соответственно, более высокой биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

Оптимальные фармакологические характеристики, высокая антимикробная активность, в том числе против внутриклеточных микроорганизмов, хорошая переносимость позволили макролидам занять одно из ведущих мест в лечении многих инфекций. Как свидетельствуют результаты маркетинговых исследований, в настоящее время современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) являются одними из наиболее востребованных антибиотиков. Так, согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), макролиды занимают 2-е место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [4]. По данным L. McCaig и соавт., в США использование новых макролидов (азитромицина и кларитромицина) в 1992-2000 г. увеличилось практически в 4 раза, в то время как применение эритромицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов сократилось [5].

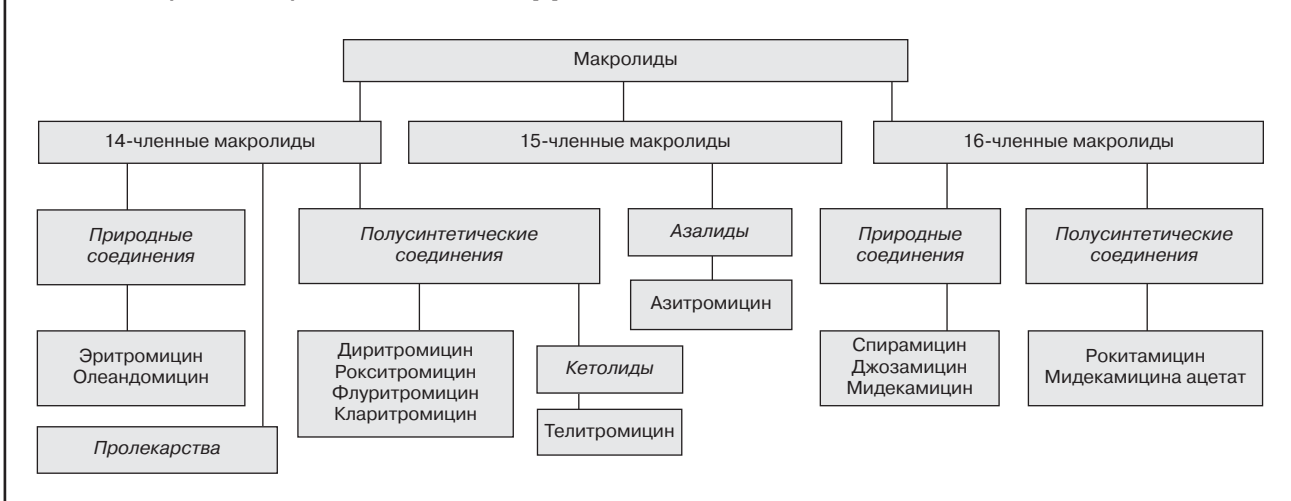
Австрийскими учеными проведен анализ многолетней динамики потребления антибактериальных препаратов разных классов с 1998 по 2007 г., результаты которого свидетельствуют о неуклонном росте потребления современных макролидов; использование эритромицина за указанный период сократилось на 75% [6]. В указанном исследовании мы также находим свидетельства роста потребления именно азитромицина (количество упаковок препарата на 1000 человек) на 24,7%, в то время как данный показатель у кларитромицина снизился на 9,9%. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата явилось осознание значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра его клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

Австрийскими учеными проведен анализ многолетней динамики потребления антибактериальных препаратов разных классов с 1998 по 2007 г., результаты которого свидетельствуют о неуклонном росте потребления современных макролидов; использование эритромицина за указанный период сократилось на 75% [6]. В указанном исследовании мы также находим свидетельства роста потребления именно азитромицина (количество упаковок препарата на 1000 человек) на 24,7%, в то время как данный показатель у кларитромицина снизился на 9,9%. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата явилось осознание значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра его клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

Общая характеристика азитромицина

В 1981 г. возглавляемая S. Dokic¹ исследовательская группа фармацевтической компании «PLIVA» (Хорватия) путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода синтезировала новый антибиотик, отнесенный к группе полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков – азалидов, в которой азитромицин до настоящего времени остается единственным представителем

Рис. 1. Классификация макролидных антибиотиков [3].



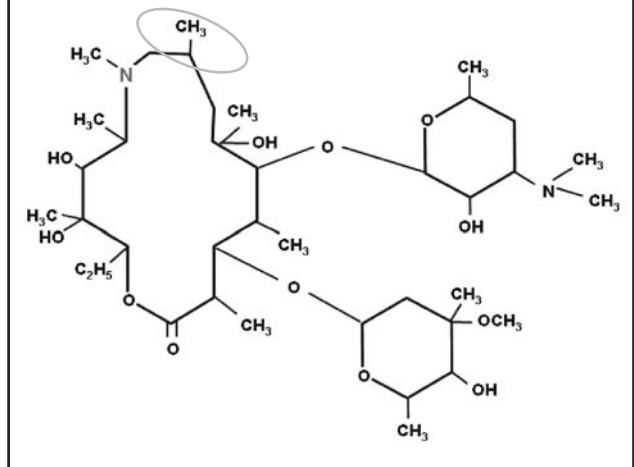
(рис. 2). В 1988 г. по завершении многочисленных доклинических и клинических испытаний азитромицин был выведен на мировой фармацевтический рынок. В этом же году он под торговым названием «Сумамед»[®] был зарегистрирован в нашей стране.

Механизм действия азитромицина аналогичен таковому других макролидов: в его основе лежит ингибирование РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы, чувствительной к действию антибиотика бактерии [3, 7]. Антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и/или транслокации, в результате преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы. Характер антимикробного действия макролидов бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика, размера инокулюма и pH среды) в отношении таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* возможен и бактерицидный эффект. Данное свойство наиболее выражено именно у азитромицина за счет создания высоких внутриклеточных концентраций. Кроме того, азитромицин характеризуется наличием значимого постантибиотического² и суб-МПК эффекта³ в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [8]. При этом продолжительность постантибиотического эффекта против гемофильной палочки и *L. pneumophila* превосходит таковую кларитромицина.

Азитромицин активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей (табл. 1), его значимыми отличиями являются более высокая активность против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, и наивысшая среди всех макролидов активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae*. Как и другие макролиды, азитромицин не активен в отношении грамотрицательных энтеробактерий.

Основными механизмами развития резистентности к макролидам являются модификация мишени действия и активное выведение препарата (эффлюкс) из микробной клетки [10]. Модификация мишени действия реализуется путем выработки микроорганизмами фермента метилазы, вследствие чего макролиды теряют способность связывания с рибосомами (MLSB-фенотип резистентности). Кроме макролидов, антимикробное действие, связанное с воздействием на 50S-субъединицу рибосом, характерно для линкозамидов и стрептограмину В. В этой связи формирование данного механизма резистентности сопровождается формированием перекрестной устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. Активное выведение антибиотика опосредуется через способность грамположительных бактерий синтезировать белок, присоединяющийся к макролидам и способствующий их выведению из бактериальной клетки (М-фенотип

Рис. 2. Химическая структура азитромицина.



резистентности). Следует отметить, что выведены из микробной клетки могут быть лишь 14- и 15-членные макролиды, соответственно, чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется. Данный тип резистентности нередко преодолевается высокими концентрациями антибиотиков.

В настоящее время наиболее серьезной проблемой является рост устойчивости пневмококка к макролидам, достигающей в районах Юго-Восточной Азии (Гонконг, Сингапур и др.) 80% [11]. В странах Европы распространенность устойчивых к макролидам штаммов *S. pneumoniae* значительно варьирует (1–4% – Швеция, Нидерланды, 12,2% – Великобритания, 36,6% – Испания, 58,1% – Франция) [12]. Очевидно, что уровень резистентности напрямую зависит от частоты применения препаратов данного класса. Следует подчеркнуть, что в России до настоящего времени проблема резистентности пневмококка к макролидам не является ключевой, так как количество устойчивых штаммов не превышает 6,6% [13].

Другой потенциальной проблемой является растущая устойчивость *S. pyogenes* к макролидам, достигающая, в частности, в Китае 90%. Однако в Российской Федерации активность азитромицина в отношении *S. pyogenes* остается высокой: частота устойчивых к антибиотику штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7% [13]. В отношении гемофильной палочки известно, что частота встречаемости умеренно резистентных штаммов к азитромицину в России составляет 1,5% [13].

Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличают препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, не оказывает ингибирующего влияния на митохондриальную систему цитохрома P-450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, характеризуется низкой вероятностью лекарст-

Таблица 1. Активность макролидов in vitro в отношении распространенных респираторных патогенов (МПК90, мг/л) [8, 9]

Микроорганизм	Азитромицин	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	0,015	0,03	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	0,015	0,03	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12	0,06	0,12	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	8-16	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06	0,25	0,25	1
<i>Legionella pneumophila</i>	<0,125	<0,125	0,5	<0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,001	0,03	0,01	0,03
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5	0,007	0,06	0,25

Примечание. МПК90 – минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследуемых штаммов.

¹ 20 августа 2000 г. в Вашингтоне (США) S. Dolic и его коллеге G. Kobrehel за создание азитромицина была присуждена престижная международная премия «Heroes of Chemistry», учрежденная ведущим мировым научным химическим обществом - American Chemical Society.

² Под постантибиотическим эффектом понимают персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом.

³ Суб-МПК эффект заключается в подавлении роста микроорганизмов при воздействии антибиотика в концентрации, ниже минимальной подавляющей (МПК).

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у взрослых (по [30])

Клинический сценарий	Антибиотики выбора
Лечение в амбулаторных условиях Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики	Амоксициллин или макролид* (внутрь) Амоксициллин/клавуланат ± макролид или Новый фторхинолон** (внутрь)
Лечение в условиях стационара Отделение общего профиля	β-Лактам*** + макролид (внутривенно****) или новый фторхинолон*****
Отделение интенсивной терапии	β-Лактам + макролид (внутривенно) или новый фторхинолон + цефалоспорины III*****

Примечание. *Азитромицин, кларитромицин. **Левифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин. ***Бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон. ****Предпочтительная ступенчатая терапия; при стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение антибиотиков внутрь. *****Левифлоксацин, моксифлоксацин. *****Цефотаксим, цефтриаксон.

Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекционном обострении ХОБЛ (по [34])

Фенотип обострения ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Простое	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин, современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксима аксетил
Осложненное*	+ <i>Klebsiella spp.</i> , другие <i>Enterobacteriaceae</i> , возрастание устойчивости к β-лактамам и <i>Pseudomonas spp.</i>	Новые фторхинолоны (левифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), амоксициллин/клавуланат

Примечание. *Наличие не менее 1 признака (возраст не моложе 60 лет, ОФВ1 < 50%; не менее 4 обострения в год, сопутствующие заболевания, оксигенотерапия на дому, длительный прием стероидов внутрь, госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 мес.).

венных взаимодействий [14].

Уникальными свойствами препарата являются длительный период полувыведения, составляющий в среднем 68 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки, и высокий тканевый аффинитет [15]. Максимальное накопление препарата наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую оболочку бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте [15]. Антибиотик обладает способностью накапливаться в фибробластах, альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах, создавая в них концентрации, многократно превышающие таковые в сыворотке крови [16]. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий, где под влиянием микробных стимулов происходит выделение препарата из клеток, что позволяет создавать высокие и длительные сохраняющиеся концентрации азитромицина в очаге инфекции [17, 18].

Помимо антимикробного действия, азитромицин обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукоурегирующими свойствами. Антибиотик способен подавлять активным свободнорадикальным окислением, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α, усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов [19]. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза [20]. Кроме того, антибиотик обладает мукоурегирующим действием, оказывая благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секретов [3]. Существуют данные о том, что макролиды, в том числе и азитромицин, способны тормозить экспрессию факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, препятствуют их адгезии на слизистой оболочке дыхательных путей и тем самым снижают выраженность колонизации бронхиального дерева данными микроорганизмами.

Современные макролиды являются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным метаанализа, включавшего 45 клинических исследований, общая частота НЯ при приеме азитромицина составила 8,7%, наиболее типичными из которых являлись нарушения со стороны ЖКТ – боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея [21]. В другом метаанализе показано, что частота отмены азитромицина из-за НЯ при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составила 0,7% и 0,8% соответственно [22]. В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, также при его применении не отмечается удлинение интервала QT. При внутривенной инфузии азитромицин переносится лучше, чем эритромицин и кларитромицин [23]. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с маловероятным риском токсического воздействия на плод – категория В (по классификации FDA).

В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин обладает минимальным уровнем лекарственных взаимодействий (не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином, варфарином, рифабутином и др.). При одновременном приеме антацидов всасывание азитромицина может нарушаться.

Фармакокинетические характеристики препарата позволяют принимать азитромицин 1 раз в сутки и модифицировать длительность терапии при ряде нетяжелых инфекций респираторного тракта до 5- или 3-дневного курса [24]. Такой подход позволяет добиться высокой, а в ряде случаев и абсолютной комплаентности пациента, следствием которой является прогнозируемая высокая эффективность назначенного лечения. Привлекательность коротких курсов азитромицина также обусловлена снижением экономических затрат и уменьшением числа побочных явлений, что сопровождается улучшением качества жизни пациента. Кроме того, короткие курсы антибиотикотерапии характеризуются меньшей вероятностью селекции лекарственно-устойчивых возбудителей по сравнению со стандартными по продолжительности схемами лечения [25].

Стоит отметить, что существенных различий в фармакокинетике антибиотика (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3- и 5-дневных курсов лечения не обнаружено [26]. В этой связи наиболее привлекательным как с клинической, так и экономической точки зрения является 3-дневное применение азитромицина, что нашло отражение в рекомендациях FDA, согласно которым данный режим терапии (либо однократное применение антибиотика) может использоваться при лечении ряда амбулаторных инфекций (внебольничная пневмония – ВП, обострение хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит) [24].

Относительно недавнее появление лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения позволяет применять препарат для лечения госпитализированных пациентов с ВП, в том числе в режиме ступенчатой терапии.

Клиническое применение азитромицина в пульмонологии

Острый бактериальный тонзиллит/фарингит

Ведущее значение в возникновении острого бактериального тонзиллита/фарингита принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) – 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых, значительно реже (<5%) заболевание вызывают стрептококки групп С и G, а также другие микроорганизмы – анаэробы, спирохеты, возбудитель дифтерии [27]. Препаратом выбора для лечения острого бактериального тонзиллита является феноксиметилпенициллин. У пациентов с аллергией на β-лактамы применяются макролиды. По данным ряда исследований, макролиды не уступают феноксиметилпенициллину по эффективности терапии, обеспечивая надежную эрадикацию БГСА из миндалин. Азитромицин более привлекателен вследствие возможности его применения коротким 3-дневным курсом. При предшествующей (в течение 1 мес) терапии антибиотиками или при неэффективности феноксиметилпенициллина назначают защищенные аминопенициллины.

Острый бактериальный риносинусит

Основными возбудителями острого бактериального риносинусита (ОБРС) являются *S. pneumoniae* (20–43% случаев) и *H. influenzae* (22–35%), более редкими микробиологическими находками оказываются *M. catarrhalis*, БГСА, *S. aureus* и другие микроорганизмы [28]. При легком течении ОБРС (если клини-

ческие симптомы сохраняются более 10 дней без улучшения или прогрессируют) у пациентов, не получавших антибиотиков в предшествующие 4 нед, препаратом выбора является амоксициллин. При аллергии на β-лактамы применяют макролиды либо новые фторхинолоны [29]. Применение азитромицина более привлекательно вследствие возможности применения короткими курсами (3 дня либо однократно). При среднетяжелых формах ОБРС применяют ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколений или новые фторхинолоны.

ВП

Современные макролиды наряду с амоксициллином являются препаратами выбора при лечении нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес антибактериальные препараты (табл. 2) [30,

31]. При подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) макролидам отдается предпочтение. Пациентам, получавшим в последние 3 мес антибактериальные препараты и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела) рекомендуется проведение комбинированной терапии: защищенный аминопенициллин ± макролид (азитромицин, кларитромицин).

У госпитализированных больных с нетяжелой ВП применяется комбинация β-лактама + макролид для приема внутрь. Такой подход оправдан ввиду того, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении атипичных микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациента в ста-

Сумамед®

азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

...20 лет успешного клинического опыта



Инфекции
верхних
и нижних
дыхательных
путей

Признанный стандарт
эмпирической антибактериальной терапии

За дополнительной информацией обращаться:
119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, интернет: www.teva.ru, www.pliva.ru
ООО «ПЛИВА РУС», входит в Группу компаний Teva

PLIVA

TEVA
A member of the Teva Group

ционаре [31]. В ряде случаев (отсутствие факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*, грамотрицательных энтеробактерий или синегнойной инфекции) возможна монотерапия азитромицином в режиме ступенчатой терапии [32].

Для лечения тяжелых форм ВП в условиях отделения интенсивной терапии зарезервированы цефалоспорины III поколения или ингибиторозащищенные пенициллины внутривенного введения в обязательной комбинации с внутривенным макролидом (азитромицин, кларитромицин, эритромицин).

Помимо эмпирической терапии, макролидные антибиотики широко используются при лечении ВП известной этиологии, являясь стандартом лечения пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* или *L. pneumophila*.

Азитромицин может быть использован и для профилактики ВП в организованных коллективах. Так, по данным российского открытого проспективного сравнительного исследования, два режима профилактики азитромицином (еженедельный прием 500 мг на протяжении 8 нед и однократный прием в дозе 1,5 г) продемонстрировали достоверную профилактическую эффективность в отношении эпизодов инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, ВП) у военнослужащих [33].

Обострение ХОБЛ

Азитромицин и кларитромицин наряду с амоксицилином рассматриваются в качестве препаратов выбора при лечении пациентов, переносящих простое/неосложненное обострение ХОБЛ, критериями которого являются: нечастые (менее 4) обострения заболевания в течение 1 года, возраст не старше 60 лет, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ1 $\geq 50\%$ от должных значений; табл. 3) [34].

В случае осложненного обострения ХОБЛ (возраст пациента не моложе 60 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких – ОФВ1 $< 50\%$ от должных значений, и/или наличие сопутствующих заболеваний – сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др., и/или не менее 4 обострений в течение 1 года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес, и/или использование системных глюкокортикостероидов или антибиотиков в предшествующие 3 мес) рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины либо новые фторхинолоны.

Бронхоэктазы

Азитромицин при бронхоэктазах применяется в рамках сдерживающей антибактериальной терапии, направленной на ослабление микробной нагрузки и отдаление сроков очередного обострения заболевания. Режим дозирования – ежедневно или 3 раза в неделю на протяжении 8 нед. Обоснованность подобного подхода аргументируется результатами контролируемого плацебо исследования, в ходе которого прием эритромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед сопровождался улучшением показателей легочной вентиляции (ОФВ1 и форсированная жизненная емкость легких) и уменьшением объема экспекторировуемой мокроты в группе больных с бронхоэктазами [35]. Объяснение этого, на первый взгляд, парадоксального эффекта макролидов в случаях доказанной и предполагаемой *P. aeruginosa*-инфекции заключается в следующем. В респираторном тракте пациента с персистирующей синегнойной инфекцией бактерии обитают на поверхности эпителиальных клеток, формируя микроколонию, которые образуют биопленку. В процессе своего размножения они продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки организма-хозяина, стимулируют вы-

работку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают нейтрофильную инфильтрацию. При длительном воздействии субингибирующих концентраций макролида (подобный эффект помимо азитромицина описан еще у эритромицина и кларитромицина) снижается вирулентность и повышается чувствительность микроорганизма к бактерицидному действию сыворотки, что ведет к клиническому улучшению, несмотря на продолжающееся выделение бактерий с мокротой. Иными словами, длительная терапия макролидом видоизменяет характер взаимодействия патогена с хозяином, трансформируя его из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию [3].

Положительный эффект от длительного назначения азитромицина удалось продемонстрировать также у больных муковисцидозом и диффузным панбронхиолитом. Так, в ряде исследований показано, что длительное применение азитромицина приводит к улучшению респираторной функции легких и повышению качества жизни пациентов с муковисцидозом [36, 39-43]. Общепринятых схем применения азитромицина при муковисцидозе до настоящего времени нет, однако известно об отсутствии значимых различий в клинической эффективности ежедневного (250 мг) и еженедельного приема препарата (1200 мг) [43]. Диффузный панбронхиолит – заболевание, характеризующееся поражением обоих легких с развитием центрилобулярной эмфиземы, ассоциированное с *P. aeruginosa*-инфекцией [37]. Целесообразность применения азитромицина при данной патологии базируется на данных исследования, доказавшего положительный эффект препарата при длительном приеме в дозе 250 мг/нед у 84,6% пациентов [38].

Бронхиальная астма

В настоящее время имеются многочисленные доказательства этиопатогенетической взаимосвязи бронхиальной астмы (БА) и хронической *S. pneumoniae*-инфекции, особенно у лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [44]. Более того, по данным разных авторов, от 5 до 30% всех обострений БА связано с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Так, в исследовании L.Allegria и соавт., 9,5% пациентов, переносящих обострение БА, были инфицированы *S. pneumoniae* [45]. В другом исследовании, включавшем 168 больных с обострением БА, серологические признаки хламидийной инфекции обнаружены в 8,9% случаев [46]. Прогнозируемые перспективы применения макролидов при лечении БА в настоящее время основываются на результатах ряда клинических исследований. Так, в исследовании M.Kraft и соавт. показано улучшение состояния больных на фоне 6-недельной терапии кларитромицином (ежедневно по 500 мг 2 раза в день) по сравнению с плацебо [47]. В другом двойном слепом контролируемом плацебо исследовании у больных астмой, имевших серологически подтвержденную инфекцию *S. pneumoniae*, выявлен хороший клинический эффект рокситромицина, применяемого по 150 мг 2 раза в день в течение 6 нед [48]. В российском исследовании назначение азитромицина по 250 мг 2 раза в неделю в течение 8 нед сопровождалось отчетливым эффектом у пациентов с БА с доказанной персистирующей хламидийной инфекцией [49].

Заключение

Доказанная в многочисленных исследованиях высокая эффективность и 20-летний успешный опыт эффективного и безопасного клинического применения позволили азитромицину занять одно из ведущих мест в современных схемах антимикробной химиотерапии внебольничных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, а выявление ранее неизвестных свойств препарата открывают новые возможности его практического использования.

Литература

1. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
2. Klein J. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (4): 427-34.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/introsbtml>.
4. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58 (2): 401-7.
5. McCaig L, Besser R, Hughes J. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (4): 432-7.
6. Metz-Gercek S, Maieron A, Strau R et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: Trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infectious Diseases* 2009. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/61>.
7. Williams J, Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl. C): 11-26.
8. Odenholt-Tornqvist I, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 221-6.
9. Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones. *Infect In Med* 1991; 8 (Suppl. A): 7-17.
10. Peters D, Clissold S. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44 (1): 117-64.
11. Козлов Р.С., Веселов А.В. Макролиды и кетолиды. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. М., 2008; с. 49-65.
12. Schito G, Debbia E, Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander project. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (1): 3-9.
13. Решево Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.И. Козлова. М., 2007; с. 32-47.
14. Dunn C, Barradell L. Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs* 1996; 51: 483-505.
15. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu HC, Young LS, Zimmer SH, Acar JF. (eds.). New York, etc., 1995; 51-60.
16. Gialdroni Grassi G, Grassi C. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu HC, Young LS, Zimmer SH, Acar JF. (eds.). New York, etc., 1995; 147-54.
17. Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 75-9.
18. Хенд В.Л., Хенд Д.Л. Механизмы накопления и выброса азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах человека. *Антибиот. и химиотер.* 2002; 47 (7): 6-12.
19. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125: 41-51.
20. Culic O, Erakovich V, Pambam M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 209-29.
21. Treadway G, Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (suppl. C): 143-9.
22. Ioannidis J, Contopoulos-Ioannidis D, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 677-89.
23. Zimmermann T, Riedel K, Laufen H et al. Intravenous toleration of azithromycin in comparison to clarithromycin and erythromycin. In: *The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: A82.
24. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003; 63: 2169-84.
25. Guillemot D, Carbon C, Balkau B et al. Low dosage and long treatment duration of b-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-70.
26. Amsden G, Nafziger A, Foulds G. *Abstr. of The 4-th Intern. Conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides*, Barcelona 1998; 109: abstr.12.05.
27. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. *Клини. микроб. антимикроб. химиотер.* 2007; 9 (1): 20-33.
28. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клини. микроб. антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (4): 337-49.
29. Sinus and Allergy Health Partner-sbp. *Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000; 123: 1-32.
30. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО «Издательский дом «М-Вест»», 2006.
31. Mandell L, Richard G et al. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults*. <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>.
32. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека*. 2006; 16 (131): 66-72.
33. Гучев И.А., Ключков О.И. Антибиотикопрофилактика вспышек внебольничной пневмонии в гемогенной популяции. <http://medir.ru/doc/1475157.htm>.
34. Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Рос. мед. Вестн.* 2006; 11 (1): 4-18.
35. Tsang K, Ho P, Chan K et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13: 361-5.
36. Saiman L, Marshall B, Mayer-Hamblett N et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-53.
37. Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Бронхиолиты. http://www.mjr.ru/articles_530.htm.
38. Kobayashi H, Shmada K, Nakata K et al. Study on azithromycin in treatment of diffuse panbronchiolitis. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996; abstr. 9.12.
39. Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Длительное применение макролидов при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/06_01/68.sbtml.
40. Carr R, Nabata M. Azithromycin for improving pulmonary function in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (9): 1520-4.
41. Southern K, Barker P, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002203.
42. Steinkamp G et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med* 2008; <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=1724>.
43. McCormack et al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 487-95.
44. Hahn D. *Chlamydia pneumoniae, asthma and COPD: what is the evidence?* *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 271-88.
45. Allegra L, Blasi F, Centanni S et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur Respir J* 1994; 7 (12): 2165-8.
46. Mlyasbita N, Kubota Y, Nakajima M et al. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80 (5): 405-9.
47. Kraft M, Cassell G, Aerni M et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in the pathogenesis of chronic asthma. In: *European Respiratory Society. Annual Congress*. Berlin 1997; abstr. P0292.
48. Jenkins C, Blasi F, Allegra L et al. *Chlamydia pneumoniae* asthma roxithromycin multinational study (CARM): seroprevalence results. In: *The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides*. Barcelona, 1998; abstr. 4.22.
49. Белоцерковская Ю.Г., Казаков С.П., Синопальников А.И. Бронхиальная астма, ассоциированная с *Chlamydia pneumoniae*-инфекцией. *Клини. микроб. антимикроб. химиотер.* 2007; 9 (3): 233-43.

