

С.И. САЖНОВА, к.м.н., Н.А. КАРОЛИ, д.м.н., профессор, А.П. РЕБРОВ, д.м.н.  
Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

# АЗИТРОМИЦИН: СОВРЕМЕННОЕ МЕСТО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Одна из важных проблем в пульмонологии – инфекции нижних дыхательных путей, занимающие существенное место в структуре легочной патологии. Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей, – внебольничная пневмония, обострения хронической обструктивной болезни легких, хронического бронхита. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения инфекций нижних дыхательных путей, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции. В зависимости от нозологической формы он используется как препарат первой линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств.

**Ключевые слова:** азитромицин, макролиды, инфекции нижних дыхательных путей, внебольничная пневмония.

S.I. SAZHNOVA, PhD in medicine, N.A. KAROLI, MD, Prof., A.P. REBROV,

MD Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia

AZITHROMYCIN: MODERN PLACE OF THE DRUG IN THERAPY OF LOWER RESPIRATORY TRACTS INFECTIONS

One of the important problems in pulmonology – lower respiratory tract infections that occupy a significant place in the structure of the pulmonary pathology. The major nosological entities at which this infection is the leading or the major etiologic factor of the lower respiratory tract lesion is community-acquired pneumonia, exacerbations of the chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis. The armamentarium of antibacterial drugs used for therapy of the lower respiratory tract infections azithromycin invariably retains leading positions. Depending on the nosological form it is used as the first line drug, an alternative drug or in a combination with other antibiotics. This is preconditioned by a number of exclusive peculiarities of azithromycin that makes it standing apart among other antibacterial drugs.

**Keywords:** azithromycin, macrolides, lower respiratory tract infections, community-acquired pneumonia.

Одна из важных проблем в пульмонологии – инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), занимающие существенное место в структуре легочной патологии и являющиеся тяжелым социально-экономическим бременем как для пациентов, так и для общества. Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей (ИНДП) – внебольничная пневмония (ВП), обострения хронического бронхита (ХБ) как самостоятельного заболевания, так и в рамках хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Указанная инфекционная бронхолегочная патология характеризуется соответствующими этиологическими особенностями, клиническими проявлениями, течением, прогнозом, подходами к лечению. Клиническая практика ведения больных с ИНДП свидетельствует о том, что одно из ведущих мест в антибактериальной терапии (АТ) данной категории пациентов принадлежит макролидам [1].

Макролиды – это класс антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое лактонное

кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода, соединенное с разными сахарами. Это очень большой класс (более 2 000) соединений, включающий в себя как природные вещества, выделяемые из грибов и других организмов, так и синтетические молекулы аналогичной структуры. Одним из ведущих направлений клинического использования макролидов являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями. Макролиды лидируют по частоте применения при инфекции дыхательных путей, особенно в амбулаторной практике. Это обусловлено во многом этиологическими факторами возникновения заболеваний респираторного тракта.

Самым используемым среди макролидов является азитромицин. Азитромицин – представитель азалидов, подкласса макролидных антибиотиков. Химически он отличается от макролидов наличием 15-членного лактонного кольца, содержащего атом азота [2]. Препарат имеет длительный период полувыведения, обеспечивает более высокие концентрации в тканях и жидкостях организма и имеет удобный режим дозирования (1–2 р/сут).

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, и на высокой активности антибиотика как против классических (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов. Макролиды (азитромицин и кларитромицин) сохраняют высокую активность по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам, характеризуются хорошей активностью в отношении *H. influenzae* (особенно азитромицин). У азитромицина отмечено наличие определенной активности в отношении синегнойной палочки [1] и респираторной вирусной инфекции [3]. Положительной особенностью азитромицина служит низкий уровень резистентности к нему микроорганизмов [4]. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции: в зависимости от нозологической формы он используется как препарат первой линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств [2]. За создание молекулы азитромицина была присуждена премия Американского химического общества. Отечественные данные относительно соотношения «цена – качество» достоверно подтверждают, что этот препарат занимает лидирующее положение [4]. Одним из доступных представителей азитромицина на российском фармацевтическом рынке является Азитрал (Shreya Life Sciences, Индия).

Наиболее частым показанием к назначению азитромицина служит ВП. Этиология ВП зависит от многих факторов, однако ведущими возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, несколько реже пневмонию вызывают *H. influenzae*, а также *S. aureus*, *K. pneumoniae* и другие энтеробактерии. Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания. В связи с этим антибиотик, предназначенный для эмпирической терапии ВП, должен обладать активностью в отношении этих возбудителей [4]. Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину [5]. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 60%, причем многие из них обладают резистентностью к трем и более классам антибиотиков. Такие штаммы пневмококков называют полирезистентными. Резистентность пневмококков к пенициллину обычно сочетается с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, тетрациклинам, ко-тримоксазолу. Данные мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ получены в рамках многоцентрового исследования ПеГАС-III. Уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в нашей стра-

не остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы [5, 6]. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам не превышает 10%, однако в динамике отмечается некоторое увеличение доли нечувствительных к макролидам штаммов пневмококков.

В многочисленных контролируемых исследованиях неоднократно доказана эффективность азитромицина в лечении ВП по сравнению с другими макролидами (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, дицитромицин) и такими антибиотиками, как пенициллины (амоксиклав, бензилпенициллин), цефалоспорины (цефакор, цефуроксим аксетил, цефтибутен) и фторхинолоны (моксифлоксацин) [1, 3, 4, 7–13]. Доказана высокая эффективность 3-дневного и 5-дневного курсов терапии азитромицином: в большинстве исследований она оказалась сопоставимой с 10-дневными курсами лечения препаратами сравнения. По данным ряда исследований, азитромицин превосходил по эффективности препараты сравнения (ко-амоксиклав, эритромицин, бензилпенициллин и цефтибутен). Переносимость терапии в основных и контрольных группах была в целом сопоставимой, азитромицин вызывал нежелательные реакции реже, чем ко-амоксиклав или цефуроксим [1, 3, 4, 7–13].

**Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, и на высокой активности антибиотика как против классических, так и атипичных респираторных патогенов**

Амоксициллин с макролидом являются препаратами выбора при нетяжелых ВП, причем макролидам отдается предпочтение у больных с высокой вероятностью атипичной этиологии ВП, а также при наличии непереносимости β-лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) [1]. По данным крупного ретроспективного исследования, азитромицин не только оказался высокоэффективным препаратом в лечении внебольничной стрептококковой пневмонии, но и значительно улучшал выживаемость пациентов по сравнению с цефалоспорином (цефтриаксон, цефепим) и моксифлоксацином [4, 12]. Также в ходе многочисленных клинических исследований не выявлено различия в эффективности аминопенициллинов и отдельных представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) или респираторных фторхинолонов в лечении ВП (категория доказательства А) [1]. Высокая активность макролидов (азитромицина, кларитромицина) против атипичных возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) значительно повышает их роль в эмпирической антибактериальной терапии ВП с учетом факторов риска развития «атипичных пневмоний». По мнению ряда исследователей, на долю

внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) приходится до 40% всех случаев ВП. Включение в эмпирическую терапию больных ВП макролидных антибактериальных препаратов оправдано еще и тем, что лабораторные методы выявления указанных микроорганизмов достаточно трудоемки и дорогостоящи, в связи с чем малодоступны в широкой клинической практике [1]. Несмотря на высокую эффективность азитромицина у пациентов с ВП, следует с осторожностью подходить к его эмпирическому назначению при тяжелых формах заболевания с высокой вероятностью бактериемии, возникающей у 20–30% пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*. В подобных ситуациях оправданным является назначение азитромицина в инъекционной лекарственной форме, позволяющей создавать высокие концентрации в плазме. При инфузии 500 мг антибиотика в течение 1 часа (концентрация раствора 2 мг/мл) пиковая концентрация в плазме достигает 3,6 мг/л.

**Макролиды предпочтительнее при непереносимости β-лактамов или при подозрении на ВП, вызванную атипичными микроорганизмами (микоплазма, хламидия)**

Остаточная концентрация к концу 24 часов составляет 0,2 мг/л. Наличие лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения позволяет использовать препарат в режиме ступенчатой терапии, что имеет определенные преимущества, повышая комплаенс пациентов и снижая стоимость антибактериальной терапии и лечения в целом [1].

Таким образом, несмотря на широкий арсенал эффективных антибактериальных препаратов, азитромицин по-прежнему занимает одно из ведущих мест в лечении ВП и рекомендуется в качестве препарата первого ряда при ВП Российским респираторным обществом и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [1, 13]. Макролиды, главным образом азитромицин, рекомендуются в качестве препаратов выбора при амбулаторном лечении нетяжелых ВП Американским обществом инфекционных болезней (в зависимости от региональных данных чувствительности и риска инфицирования пенициллинорезистентным *S. pneumoniae*, возраста, сопутствующей патологии), Американским торакальным обществом (при наличии «модифицирующих» факторов сочетания макролидов и β-лактамов), Канадским обществом инфекционных болезней, Японским торакальным обществом (при наличии подозрений на атипичные возбудители). При стационарном лечении ВП макролиды рекомендуются в сочетании с цефалоспоридами или с ингибиторзащищенными пенициллинами Американским обществом инфекционных болезней, Канадским обществом инфекционных болезней и Канадским торакальным обществом, Американским торакальным обществом, Британским торакальным обществом [1].

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и МАКМАХ с целью индивидуализации антибактериальной терапии больных ВП следует выделять две группы пациентов – леченных амбулаторно или в стационаре [9]. Амбулаторным больным в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, не принимавшим за последние 3 месяца антибиотики, рекомендовано назначение внутрь амоксициллина или макролидов с оптимальной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин). Макролиды предпочтительнее при непереносимости β-лактамов антибиотиков или при подозрении на ВП, вызванную атипичными микроорганизмами (микоплазма, хламидия). В качестве альтернативных препаратов у этой группы больных возможно назначение внутрь респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Амбулаторным больным старше 60 лет с наличием разной сопутствующей патологии (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация и др.) и/или принимавшим АП за последние 3 месяца рекомендуется антибактериальная терапия внутрь с использованием защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавулат, амоксициллин/сульбактам), комбинация защищенных пенициллинов с макролидами (азитромицин, кларитромицин) или респираторные фторхинолоны в режиме монотерапии. Преимущество парентерального введения АП в амбулаторном лечении ВП не доказано. При амбулаторном ведении больного ВП обязательным является оценка эффективности и переносимости назначенного АП (правило 2-го визита) через 48–72 часа. Критериями эффективности являются снижение температуры, уменьшение выраженности признаков интоксикации. При отсутствии эффекта в указанные сроки следует пересмотреть тактику АТ (замена амоксициллина макролидом или добавление последнего к β-лактаму АП) или решить вопрос о госпитализации пациента.

Длительность АТ у больных нетяжелой ВП составляет 7–10 дней. При высокой вероятности «атипичной» пневмонии рекомендуется более продолжительная АТ до 14 дней, хотя имеются данные об эффективности и более коротких курсов в подобных клинико-эпидемиологических ситуациях. Наличие таких признаков, как астения, субфебрилитет, неполное рентгенологическое разрешение пневмонии, отсутствие полного рентгенологического разрешения пневмонии и нормализации показателей СОЭ, не должно являться показанием для продолжения АТ и тем более для назначения другого АП. У госпитализированных больных ВП с более тяжелым течением заболевания следует применять АП парентерально. Общепринято назначение β-лактамов (защищенные пенициллины, цефалоспорины II–III поколения) в сочетании с макролидами (азитромицин, кларитромицин). Летальность при ВП, особенно среди больных пожилого возраста, ниже при назначении комбинированной терапии цефалоспоридами II–III поколения в сочетании с макролидами по сравнению с монотерапией цефалоспоридами III поколения. Доказано, что комбинированная АТ β-лактамами и макролидами улучшает прогноз больных ВП, сокращает сроки пребывания в стационаре, что делает оправданной подобную комбинацию [1, 11].

Несмотря на тенденцию к росту резистентности, макролидные антибиотики по-прежнему сохраняют клиническое значение при эмпирической терапии ВП. Подтверждением этому являются результаты клинических исследований, согласно которым монотерапия макролидами (азитромицин, кларитромицин) при нетяжелой ВП сравнима по эффективности с другими группами антимикробных препаратов, в первую очередь  $\beta$ -лактамными антибиотиками и респираторными фторхинолонами. Как известно, ряд тяжелых инфекций протекает с формированием биопленок, которые многократно повышают резистентность возбудителей к традиционным антибиотикам. Современные макролиды, и в частности Азитрал, разрушают полисахаридный матрикс биопленок, увеличивая их проницаемость для лекарственного вещества, и, таким образом, значительно повышают эффективность терапии. Способность азитромицина разрушать матрикс биопленок не зависит от наличия активности в отношении возбудителя, образующего биопленку. Однако необходимо учитывать ситуации, в которых предполагается инфицирование *S. pneumoniae*, резистентным к пенициллину и макролидам. К таким ситуациям относятся: пожилой возраст, предшествующее использование системных антибиотиков, недавняя госпитализация, пребывание в детских домах и домах престарелых, тяжелые соматические заболевания [1].

В последнее время макролидные антибиотики, и в частности азитромицин, привлекают внимание в связи с возросшим вниманием к профилю их безопасности.

**Современные макролиды, и в частности Азитрал, разрушают полисахаридный матрикс биопленок, увеличивая их проницаемость для лекарственного вещества, и, таким образом, значительно повышают эффективность терапии**

Длительное время считалось, что нежелательные лекарственные реакции, возникающие при применении макролидов, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем на фоне лечения, которые являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [14]. Одним из наиболее серьезных проявлений нежелательных реакций при применении макролидов указывается кардиотоксичность, проявляющаяся удлинением интервала QT и развитием аритмий (например, пируэтной желудочковой тахикардии (torsade de pointes)). Считается, что применение азитромицина потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов. В период между 1970 и 1996 гг. организацией FDA было зарегистрировано 346 наблюдений сердечных аритмий, связанных с эритромицином (58% женщин, 32% мужчин, в 10% данные отсутствовали). Факторами риска были прежде всего

## ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ

### АЗИТРАЛ

азитромицин, капсулы  
250 мг №6  
500 мг №3



- ✓ Эффективное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей
- ✓ Доказанная клиническая эффективность
- ✓ Высокий профиль безопасности

- Однократный прием
- Курс лечения 3 дня
- Доступная цена



Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату\*  
Производство по GMP\*\*

За дополнительной информацией  
обращаться в ООО «Шрея Лайф Саенсиз»:  
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



\* Внутренние данные компании ООО «Шрея Лайф Саенсиз»  
\*\* Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013  
Подробную информацию смотрите в инструкции  
к медицинскому применению препарата.  
Информация предназначена для специалистов  
здравоохранения

РЕКЛАМА

Рег. уд.: ЛС-001242 ПИ№014163/01



высокие дозировки и внутривенное введение препарата [15]. В 2010 г. были опубликованы результаты метаанализа, в рамках которого было проанализировано 48 статей, содержащих данные о кардиотоксичности макролидов (18 клинических исследований и 40 описаний наблюдений) [14]. Из всех случаев возникновения кардиотоксичности в 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии и в 23 случаях – в комбинации с другими ЛС. На основании проанализированных данных отмечено, что из всех макролидов эритромицин создает наибольший риск удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии (21/48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48). Факторами риска развития кардиотоксических реакций при применении макролидов были пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT [14]. В связи с этим для предотвращения развития кардиотоксичности у пациентов, имеющих факторы риска, рекомендуется тщательный подход к дозированию макролидов, при необходимости – ранняя корректировка дозы препарата, проведение мониторинга ЭКГ (в некоторых случаях даже ежедневно) и избегание совместного назначения макролидов с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT.

Таким образом, уникальные фармакокинетические характеристики (накопление в тканях, метаболическая стабильность, длительный период полувыведения), широкий

спектр антибактериальной активности, включающий «атипичные» возбудители, наличие постантибиотического эффекта, хорошая переносимость, высокий комплаенс, достаточно низкий уровень резистентности возбудителей, наличие органопротективных свойств (противовоспалительной и антиоксидантной активности) дают основания для широкого использования азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей [2]. Клиническая эффективность азитромицина при эмпирической терапии ВП (в монотерапии и в сочетании с β-лактамами) в амбулаторных условиях и в стационаре доказана в ряде многоцентровых исследований. Препарат также показал выраженное противомикробное действие на микробиоту в легких и ее метаболизм у больных с ХОБЛ. Противовирусное действие азитромицина в культурах эпителиоцитов у данной категории больных способствует профилактике обострений ХОБЛ.

На фармацевтическом рынке России азитромицин представлен несколькими торговыми марками, что подчеркивает сохраняющуюся востребованность данного препарата на протяжении нескольких десятилетий. Появление новых генерических производных азитромицина (Азитрал, Shreya Life Sciences, Индия) делает применение препарата более доступным. Азитрал удобен в применении и дозировке, назначается по 500 мг (одна капсула) 1 раз/сут за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Следует отметить также, что азитромицин является одним из возможных препаратов, разрешенных к применению у беременных и детей (старше 12 месяцев).



## ЛИТЕРАТУРА

- Дворецкий Л.И. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей. Позиции сохраняются. *РМЖ*, 2004, 2: 83-87.
- Утешев Д.Б., Крылов И.А., Буюклинская О.В. Азитромицин: респираторная специфика и уникальность. *Лечебное дело*, 2008, 1: 15-18.
- Yamaya M, Azuma A, Takizawa H et al. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J*, 2012, 40: 485-494.
- Кароли Н.А., Архангельская Е.Е., Ребров А.П. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей. *Consilium Medicum*, 2014, 3: 48-54.
- Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия*, 2006, 15(2): 32-36.
- Фомина И.П., Ушкалова Е.А. Применение азитромицина для лечения внебольничных пневмоний у взрослых и детей. *Фарматека*, 2002, 11: 3-4.
- Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых. *Фарматека*, 2003, 13: 1-7.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERI*, 2007, 29: 1224-1238.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2016: 111.
- Kim N, Leeper KV Jr. Epidemiology of chronic bronchitis and acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2000, 21(2): 73-8.
- Rosell A, Monso E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 891-7.
- Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 600-620.
- McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest*, 2001, 119: 1190-209.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*, 2012, 90(3): 23-30.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые аспекты патогенеза и профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*, 2016, 4: 92-101.