

АЗИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ. ПОЗИЦИИ СОХРАНЯЮТСЯ

Авторы: Дворецкий Л.И. Азитромицин в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Позиции сохраняются. РМЖ. 2004; 2:83.

ММА имени И.М. Сеченова

Более чем 20-летний опыт применения в клинической практике азитромицина свидетельствует о его поистине всемирном признании. За это время препарат прекрасно зарекомендовал себя в лечении различных инфекционных заболеваний, и прежде всего бронхолегочных инфекций.

Согласно результатам исследования Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), проведенного в 2001–2002 гг., в большинстве стран Европы макролиды занимают второе место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам. *Азитромицин и кларитромицин входят в «первую пятерку» наиболее активно продаваемых в мире антимикробных препаратов.* Потребление азитромицина достигает колоссальных объемов и продолжает неуклонно возрастать. В 1999 г. азитромицин был самым назначаемым макролидным средством в мире (IMS Drug Monitor, 1999), а объем его продаж в 2002 году превысил 1 млрд. долларов США [1].

Основанием для такой популярности и востребованности препарата послужила доказательная клиническая эффективность азитромицина при бронхолегочных и других инфекциях наряду с его оптимальными фармакокинетическими свойствами, удобным режимом дозирования и хорошей переносимостью.

Основные свойства азитромицина, позволяющие удерживать прочные позиции в лечении инфекций нижних дыхательных путей, сводятся к следующему:

- высокая активность против основных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (*S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, S. aureus, Enterobacteriaceae*);
- активность против внутриклеточных атипичных возбудителей;
- низкая резистентность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к азитромицину;
- высокая концентрация в различных бронхолегочных структурах;
- наличие постантибиотического эффекта;
- отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными препаратами;
- удобный режим дозирования;
- наличие препарата в различных лекарственных формах;
- хорошая переносимость и доказанная безопасность.

Фармакокинетика

Одним из факторов, позволившим азитромицину завоевать и удерживать прочные позиции в лечении инфекций нижних дыхательных путей, как, впрочем, и многих других инфекций, является уникальные фармакокинетические свойства препарата.

Прежде всего это касается способности азитромицина накапливаться в высоких концентрациях в различных бронхолегочных структурах, что, разумеется, приобретает первостепенное значение для препарата, назначаемого больным инфекциями нижних

дыхательных путей. Через 24–96 часов после приема азитромицина в дозе 500 мг его концентрации в слизистой бронхов в 200 раз, а в жидкости, выстилающей эпителий, в 80 раз превышают сывороточные. Важное клиническое значение приобретает тот факт, что *высокие концентрации азитромицина в различных бронхолегочных структурах сохраняются в течение нескольких дней после его отмены*. Наряду с этим свойством у азитромицина выявляется постантибиотический эффект против таких микроорганизмов, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, причем по продолжительности постантибиотического действия по отношению к *H. influenzae*, *L. pneumophila* азитромицин превосходит кларитромицин.

Способность азитромицина проникать во многие органы и ткани организма, в том числе и бронхолегочную ткань и накапливаться в них в больших концентрациях, значительно превышающих сывороточные обусловлена высокой липофильностью препарата. В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь особенно в больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. По степени накопления в данных клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами. Благодаря аккумуляции в фагоцитах, способных активно захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов препарат селективно распределяется в очаги инфекционного воспаления. Концентрации антибиотика в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях, причем они коррелируют со степенью воспалительного отека. Повышенное накопление азитромицина в клетках обеспечивает его высокую клиническую эффективность при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, накапливающимися и размножающимися внутриклеточно. При бронхолегочных инфекциях это касается в первую очередь так называемых «атипичных возбудителей» – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Именно при высокой вероятности пневмоний, вызванных вышеуказанными микроорганизмами *азитромицин, продолжает оставаться препаратом первой линии* в эмпирической антимикробной терапии внебольничных пневмоний.

Элиминация азитромицина происходит с желчью, в которой концентрация препарата в 100 раз превышает сывороточную. Через билиарную систему азитромицин экскретируется в кишечник и далее выделяется со стулом. При внутривенном введении в дозе 500 мг в течение 5 дней суточная экскреция азитромицина с мочой составляет 11% после 1–й дозы и 14% после 5–й дозы.

Период полувыведения азитромицина колеблется в среднем от 35 до 50 часов, достигая в некоторых случаях 79 часов. У больных с почечной недостаточностью и циррозом печени продолжительность периода полувыведения препарата не изменяется. Преимущественно внепочечный путь элиминации азитромицина и отсутствие зависимости времени его полувыведения от функции почек позволяет назначать препарат больным с сопутствующей почечной недостаточностью без риска развития нежелательных эффектов.

Особенности фармакокинетики препарата позволяют применять его один раз в день, что обеспечивает высокую комплаентность лечения. При респираторных и кожных инфекциях одинаковой степени лечебный эффект достигается при назначении антибиотика как пяти–, так и трехдневным курсом. На сегодня в мире не существует другого антибактериального препарата, который бы применялся в течение всего 3 дней при лечении внебольничной пневмонии, инфекционных обострениях хронического бронхита, остром отите. Существенно, что эффективность такого режима дозирования подтверждена результатами многоцентровых клинических испытаний.

Нежелательные реакции при применении азитромицина развиваются редко. Как правило, они проявляются умеренно выраженными реакциями со стороны желудочно–кишечного тракта в виде болей, тошноты, диареи и в подавляющем большинстве случаев не требуют преждевременной отмены препарата. По данным нескольких контролируемых исследований, частота диспептических расстройств при назначении азитромицина составляет 6–9%. В очень редких случаях могут отмечаться головные боли, аллергические реакции, изменения активности печеночных ферментов. При внутривенной инфузии азитромицин переносится гораздо лучше, чем эритромицин (реже тошнота, рвота) и кларитромицин (меньше выражена боль в месте введения).

Достоинством азитромицина является *отсутствие клинически значимых взаимодействий с большинством других медикаментов*. Это свойство является немаловажным, поскольку в реальной клинической практике большинство больных, у которых возникает инфекция, получают лекарственные препараты по поводу различных фоновых или сопутствующих заболеваний. В специально проведенных контролируемых исследованиях не отмечено взаимодействий азитромицина с теофиллином, карбамазепином, варфарином, терфенадином. В то же время имеются данные о взаимодействии азитромицина с дигитоксидом, концентрация которого может повышаться и создавать угрозу гликозидной интоксикации. Сообщалось о повышении концентрации циклоспорина в сыворотке крови у больного с трансплантированной почкой после приема азитромицина.

Основные терапевтические позиции азитромицин сохраняет при лечении внебольничных пневмоний (ВБ) и обострений хронического бронхита (ХБ)

Внебольничная пневмония

Применение *азитромицина (Азитромицин–АКОС, «Синтез», г. Курган)* при инфекциях нижних отделов респираторного тракта (обострение хронического бронхита (ХБ), внебольничные пневмонии (ВП)) основано, во–первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, а во–вторых, на высокой активности антибиотика как против классических (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*). Он высокоэффективен и обладает не только всеми свойствами, присущими макролидам, но и дополнительными противовоспалительными и постантибиотическими эффектами.

Клиническая и бактериологическая эффективность азитромицина, назначаемого преимущественно в течение 3 (реже в течение 5) дней при обострениях ХБ и внебольничных пневмониях, составляет 82–98% и 52–100% соответственно, не уступая эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7–10 дней. При назначении азитромицина отмечены более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение. Среди патогенов, которые были идентифицированы у больных, включенных в данные исследования, преобладали *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, реже обнаруживались микоплазмы, хламидии и легионеллы.

В сравнительных исследованиях лечения инфекций дыхательных путей [2] при использовании азитромицина (Азитромицин–АКОС, «Синтез», г. Курган) клиническое излечение составило 36–80%, а клиническая эффективность (излечение и улучшение) – 92–100%. Авторы не смогли выявить каких–либо убедительных причин широкого

варьирования частоты клинического излечения. Бактериологическая эффективность азитромицина в этих исследованиях составила 52–93%. В сравнительных исследованиях частота клинического излечения инфекций дыхательных путей при использовании азитромицина составила 74–95%, бактериологическая эрадикация – 87–100%.

В ходе многочисленных клинических исследований не выявлено различия в эффективности аминопенициллинов, а также отдельных представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) или респираторных фторхинолонов в лечении внебольничных пневмоний (категория доказательств А). Макролиды с амоксициллином являются препаратами выбора при нетяжелых внебольничных пневмониях, причем макролидам отдается предпочтение у больных с высокой вероятностью атипичной этиологии внебольничных пневмоний, а также при наличии непереносимости β -лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины).

Высокая активность макролидов нового поколения, особенно азитромицина и кларитромицина, против атипичных возбудителей инфекции дыхательных путей значительно повышает их роль в эмпирической антибактериальной терапии внебольничных пневмоний с учетом частоты «атипичных пневмоний». По мнению ряда исследователей, на долю внутриклеточных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophilla*), приходится около 40% всех случаев внебольничных пневмоний. Включение в эмпирическую терапию внебольничных пневмоний препаратов, активных против атипичных возбудителей оправдано еще и тем, что лабораторные методы выявления указанных микроорганизмов достаточно трудоемки и дорогостоящи, в связи с чем малодоступны в широкой клинической практике.

Несмотря на высокую эффективность азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией, следует с осторожностью подходить к его эмпирическому назначению при тяжелых формах заболевания с высокой вероятностью бактериемии, возникающей у 20–30% пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*. Перспективной для таких ситуаций представляется инъекционная лекарственная форма азитромицина, позволяющая 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. Остаточная концентрация к концу 24 часов составляет 0,2 мг/л. Появление 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. При тяжелом, требующем госпитализации, течении пневмонии азитромицин рекомендуется вводить внутривенно в дозе 500 мг/день не менее 2 дней с последующим переходом на пероральный прием в такой же дозе до общего курса 7–10 дней. Как показали первые контролируемые исследования, клиническая эффективность азитромицина при таком режиме дозирования составляет 83–90%.

Несмотря на широкий арсенал эффективных антибактериальных препаратов, азитромицин по-прежнему занимает одно из ведущих мест в лечении инфекций нижних дыхательных путей и рекомендуется в качестве препарата первого ряда при внебольничной пневмонии многими национальными научными обществами [1]. Макролиды (главным образом азитромицин и кларитромицин) рекомендуются в качестве препаратов выбора при амбулаторном лечении нетяжелых внебольничных пневмоний 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

сочетание макролидов и b-лактамов), Канадским обществом инфекционных болезней, Японским торакальным обществом (при наличии подозрений на атипичные возбудители). При стационарном лечении внебольничных пневмоний макролиды рекомендуются в сочетании с цефалоспоридами или с ингибитор–защищенными пенициллинами Американским обществом инфекционных болезней, Канадским обществом инфекционных болезней и Канадским торакальным обществом, Американским торакальным обществом, Британским торакальным обществом.

Заслуживает внимания исследование эффективности длительного профилактического применения азитромицина в целях профилактики пневмонии в Вооруженных Силах РФ [3]. Несмотря на ограниченный период исследования показано *достоверное снижение эпизодов инфекции нижних дыхательных путей среди военнослужащих*. Ранее проведенное исследование в армии США показало снижение заболеваемости пневмонией и инфекцией *Mycoplasma pneumoniae* на фоне профилактического применения азитромицина в дозе 500 мг в неделю [4]. Результаты приведенных исследований открывают новые перспективы для клинического применения азитромицина в целях профилактики респираторных инфекций в массовых коллективах.

Инфекционные обострения хронического бронхита

Отношение к использованию антибиотиков у пациентов с ХБ остается неоднозначным, что в первую очередь связано с тем, что инфекция является причиной обострения ХБ приблизительно в половине случаев. Кроме того, обострения ХБ могут проходить спонтанно и роль применяемых антибиотиков не всегда удается оценить.

Результаты метаанализа клинических исследований, в которых оценивали эффективность применения антибактериальных препаратов при обострениях ХБ, показали их небольшое, но статистически значимое преимущество перед плацебо: в группе пациентов, получавших антибактериальную терапию, отмечены более высокая клиническая эффективность и более быстрый и значимый прирост показателей функции внешнего дыхания. При этом преимущества применения антибиотиков были наиболее очевидны при наличии как минимум 2 или 3 признаков обострений ХБ (усиление одышки, увеличение объема мокроты и ее гнойного компонента).

Мета–анализ рандомизированных исследований эффективности антибиотиков (АТ) при обострениях ХБ показал незначительный, но статистически достоверный эффект на фоне АТ по сравнению с плацебо [5]. Из 239 публикаций за 1955–1994 годы было отобрано 9 исследований, соответствовавших критериям включения в проводимый анализ. Оценка эффективности базировалась на длительности обострения, бальной оценке симптомов и показателях пиковой скорости выдоха. В 7 из 9 исследований отмечено преимущество антибактериального лечения по сравнению с плацебо.

В крупномасштабном исследовании [6] была доказана эффективность АТ при лечении 362 обострений у 273 больных обострением ХБ. Наиболее отчетливый эффект АТ по сравнению с плацебо отмечался у больных с наличием по меньшей мере двух из трех признаков обострения (усиление кашля, одышки, увеличение объема и гнойности мокроты). Назначение антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин, триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклин) улучшало исход обострения, снижало частоту неэффективности лечения, способствовало более быстрому восстановлению функциональных показателей и уменьшению длительности обострений по сравнению с плацебо. Примечательно, что различие между антибиотиками и плацебо удалось выявить только при 1 и 2 типах обострения ХБ (наличие 3 или 2 симптомов), в то время как у больных с наличием одного симптома (3 тип обострения) различие отсутствовало. Это может свидетельствовать либо о недостаточной надежности клинических критериев в оценке

эффективности АП, либо об отсутствии этиологической роли инфекции у больных 3 типом обострения ХБ.

Основными бактериальными возбудителями обострений ХБ являются нетипируемая *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, на долю которых приходится до 70% обострений. У пациентов пожилого возраста при наличии хронических сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), выраженном нарушении бронхиальной проходимости в этиологии обострений возрастает удельный вес грамотрицательных энтеробактерий, *S. aureus*, *Pseudomonas spp.* Обсуждается также клиническое значение *H. parainfluenzae*.

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. В то же время клинически значимой активностью в отношении *H. influenzae* обладают только азитромицин и кларитромицин, причем последний *in vitro* действует на *H. influenzae* слабее, чем азитромицин, однако активность кларитромицина *in vivo* усиливается благодаря образованию активного метаболита (14-гидроксикларитромицина). Это подтверждается результатами клинических исследований, которые демонстрируют сравнимую клиническую эффективность этих препаратов.

Имеющиеся данные о роли *Chlamydia pneumoniae* в развитии инфекционных обострений ХБ расширяют показания к назначению азитромицина и других макролидов при обострениях ХБ. При наблюдении за больными в течение 2 лет отмечена большая частота обострений ХБ у больных с наличием в мокроте *Chlamydia pneumoniae* по данным PCR. 34 больных обострением ХБ с наличием *Chlamydia pneumoniae* получали лечение азитромицином в течение 6 недель. Серологические признаки активной хламидийной инфекции были выявлены только у 2 из 34 больных. У 29% больных отмечалась негативация PCR-положительных результатов исследования крови [7].

Эффективность азитромицина оценивалась в открытом рандомизированном исследовании 142 госпитализированных и амбулаторных пациентов с острыми гнойными обострениями хронического бронхита [8]. Микробиологическая эффективность составила 67,1% в группе азитромицина и 98,6% в группе амоксициллина/клавуланата и совпадала с показателями клинической эффективности. Из 69 пациентов, получавших азитромицин в этом исследовании, 34 (49,3%) выздоровели; у 12 (17,4%) отмечено улучшение, у 22 (31,9%) – неэффективность терапии. Напротив, из 73 пациентов группы амоксициллина/клавуланата 60 (82,2%) пациентов выздоровели, улучшение отмечено у 11 (15,1%), и неэффективность – у 1 (1,4%). У больных, принимавших азитромицин, персистенция *H. influenzae* наблюдалась в 50% случаев, *S. pneumoniae* – в 30%.

Сходные результаты получены в клиническом исследовании, в котором 21 госпитализированный пациент с обострением хронического бронхита получал азитромицин [9]. Пять (24%) пациентов были выведены из исследования в связи с персистенцией или рецидивом инфекции, вызванной *H. influenzae*, что требовало замены антибиотикотерапии. Более того, из 9 пациентов, у которых были выделены *H. influenzae*, только один (11%) был успешно пролечен азитромицином. Возможно, что полученные результаты могут объясняться относительно низкой природной активностью азитромицина к *H. influenzae*, хотя среди всех макролидов азитромицин наиболее активен по отношению к *H. influenzae*.

В более позднем исследовании у 401 больного обострением ХБ проведен сравнительный анализ эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина (400 мг в день) и азитромицина (500 мг в первый день и 250 мг в течение 4 дней). Эффективность и безопасность назначаемых антибиотиков была одинаковой, однако в группе получавших моксифлоксацин отмечалось более быстрое разрешение симптомов заболевания и возвращение к повседневной активности [10]. На третий день лечения большее количество

больных отмечало значительное улучшение и возвращение к трудовой деятельности. Уместно привести данные другого исследования [11], в котором также изучалась сравнительная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина и азитромицина. На третий день лечения эрадикация этиологически значимых микроорганизмов была выше в группе больных, получавших моксифлоксацин. Как видно, в приведенных двух исследованиях показано, что эффект азитромицина сравним с таковым моксифлоксацина. При этом, однако, не была прослежена стойкость и продолжительность ремиссии в каждой из групп, что не позволяет дать окончательного заключения о преимуществах того или иного антибиотика у данной категории пациентов.

С учетом вышеизложенного Российские рекомендации рассматривают азитромицин и кларитромицин в качестве альтернативных антибиотиков при обострениях ХБ. Использование других макролидов ввиду отсутствия клинически значимой активности по отношению к наиболее часто выявляемой при обострениях ХБ *H. influenzae* нецелесообразно.

Назначение азитромицина и кларитромицина при обострениях ХОБЛ рекомендуется Канадским обществом инфекционных болезней и Канадским торакальным обществом.

Одним из преимуществ *азитромицина* в лечении обострений ХБ является *удобный режим дозирования и короткий курс лечения, не превышающий 3–5 суток* благодаря его уникальным фармакокинетическим свойствам и продолжающегося антибактериального действия в течение 5–7 дней после окончания приема препарата. Как известно, в большинстве случаев антибактериальная терапия обострений ХБ проводится амбулаторно и не должна быть обременительной для больного. Нередко при улучшении самочувствия и ослаблении симптомов заболевания, через несколько дней от начала лечения, пациенты самостоятельно прекращают прием антибактериальных средств, в связи с чем лечение оказывается незавершенным, не достигается эрадикации микроорганизмов при формировании устойчивых штаммов.

С учетом этого оправдан выбор препарата с минимальными кратностью и длительностью приема при сохранении высокой эффективности и безопасности. Такой режим дозирования обеспечивает больший комплаенс и гарантирует проведение полноценного курса терапии. Кроме того, короткие курсы антибактериальной терапии снижают риск возникновения резистентных штаммов бактерий. С этих позиций *азитромицин* – пока единственный антибактериальный препарат, рекомендуемый для 3–дневного курса лечения при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей [1].

Клиническое значение резистентности микроорганизмов к макролидам

В настоящее время продолжается международное исследование *Alexander Project*, по данным которого средняя частота резистентности к эритромицину у *S. pneumoniae* составляет 22% [12]. Однако имеются значительные региональные различия в антимикробной резистентности и в тенденции динамики резистентности, что, вероятно, связано с различной политикой назначения макролидных антибиотиков в разных странах. Более того, частота резистентности к эритромицину была выше уровня устойчивости к пенициллину в 11 из 18 стран, участвовавших в исследовании в 1997 г. [12].

По данным проспективного многоцентрового исследования *PeGAC* [13], резистентность *S. pneumoniae* к азитромицину в России составляет 6,2%, а *H. influenzae* – 0%.

Анализ лечения пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной штаммами *S. pneumoniae*, резистентными и чувствительными к эритромицину не выявил существенных различий в исходах терапии. Тем не менее описаны случаи клинической неэффективности макролидных антибиотиков при внебольничной пневмонии (ВП), ассоциированной с резистентными к ним штаммами *S. pneumoniae* (МПК для эритромицина 8 мкг/мл и более). При этом в большинстве из них отмечалась пневмококковая бактериемия. Однако,

учитывая тот факт, что ежегодно для лечения ВП в амбулаторных условиях макролиды получают несколько миллионов человек, вполне правомерно признать, что случаи клинической неэффективности макролидов при ВП остаются достаточно редкими.

Данные о резистентности *in vitro* не всегда соответствуют результатам лечения пациентов, что в известной степени связано с фармакокинетическими особенностями новых макролидных антибиотиков (klarитромицина и азитромицина), которые могут «преодолевать» низкий уровень устойчивости. Как известно, макролиды обладают способностью хорошо проникать в различные органы и ткани, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови. Так, концентрации klarитромицина и азитромицина в легочной ткани как минимум в 10 раз, а в альвеолярных макрофагах в 100 раз выше их концентрации в сыворотке крови, причем концентрации klarитромицина в течение 24 ч после введения существенно выше по сравнению с таковыми азитромицина. Поэтому полученные *in vitro* данные о чувствительности могут быть предиктором исхода лечения макролидами только при инфекциях, сопровождающихся бактериемией. В том случае, когда микроорганизмы локализуются в легочной ткани, альвеолярных макрофагах, стандартные значения МПК не коррелируют с эффективностью терапии.

Несмотря на тенденцию к росту резистентности, макролидные антибиотики по-прежнему сохраняют клиническое значение при эмпирической терапии внебольничной пневмонии. Подтверждением этому являются результаты многочисленных клинических исследований, согласно которым монотерапия макролидами (азитромицин, klarитромицин) при нетяжелой внебольничной пневмонии сравнима по эффективности с другими группами antimикробных препаратов, в первую очередь b-лактамами антибиотиками и респираторными фторхинолонами. Однако необходимо учитывать ситуации, в которых предполагается инфицирование *S. pneumoniae*, резистентным к пенициллину и макролидам. К таким ситуациям относятся: пожилой и детский возраст, предшествующее использование системных антибиотиков, недавняя госпитализация, посещение детских дошкольных учреждений, пребывание в домах престарелых, тяжелые соматические заболевания.

Таким образом, в современном обширном арсенале антибактериальных препаратов, предназначенных для лечения бронхолегочных инфекций азитромицин продолжает занимать важное место. С учетом различных клинических ситуаций азитромицин используется в различных позициях (препарат первой линии, альтернативный антибиотик, комбинация с b-лактамами). С целью рационального использования антибиотика принятие решения о назначении азитромицина требует учета целого ряда факторов (клиническая и эпидемиологическая ситуация, фармакокинетические особенности препарата, уровень резистентности, данные доказательной медицины, и др.).

Литература:

1. «Три легких шага» в лечении инфекций дыхательных путей. Аптека, 2002, №41, с.362
2. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drug 1992;44:750–799.
3. Синопальников А.И., Первов Ю.А., Богданов М.А., Раков А.Л – Пилотное исследование длительной профилактики азитромицином острых бактериальных инфекций дыхательных путей у военнослужащих. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2000,2,31–36
4. Gray G.C., McPhate D., Leinonen M., et al. Weekly oral azithromycin as prophylactic therapy causes of acute respiratory disease. Clin.Infect.Dis. 1998,26,103–110

5. Saint S, Bent S, Vittinghof E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA. 1995; 273; 957–960
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106; 196–204
7. F Blasi, S Damato, R Cosentini, P Tarsia, R Raccanelli, S Centanni⁴ and L Allegra The Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group* Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment Thorax 2002;57:672–676
8. Beghi G., Berni F., Carratu L., et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. J Chemother 1995;7:146–52.
9. Davies B.I., Maesen F.P.V., Gubbelmans R. Azithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. J Antimicrob Chemother 1989;23:743–51.
10. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H. et al. The safety and efficacy of short courses (5-day) moxifloxacin versus azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med 2000, 94,1029–1033
11. Kreis S.R., Herrera N., Golzar N., Fuller H.D. et al. – A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. JCOM, 2000, 7,12, 33–37
12. Felmingham D., Gruneberg R.N. Comparative in vitro activity of 16 antimicrobials against 5442 community-acquired, lower respiratory tract pathogens: The Alexander Project 1997. 36th IDSA, Denver;1998: Abstract no 198 [Fr].
13. Козлов Р.С., Крешков О.И., Сивая О.В. и др. – Антимикробная резистентность Streptococcus pneumoniae в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проект ПеГАС–1). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, 3, 20