

АЗИТРОМИЦИН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.М. Запруднов, К.И. Григорьев

Кафедра педиатрии с детскими инфекциями факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, Москва

Представлены обзор литературы и собственные клинические наблюдения по применению новых макролидов, среди которых особое место занимает азитромицин, составляющий субкласс так называемых азалидов. Уделено внимание новой технологии назначения антибиотикотерапии коротким курсом у детей прежде всего при лечении инфекций верхних дыхательных путей, что оправдано благодаря фармакокинетическим свойствам азитромицина - способности длительно сохраняться в тканях и клетках организма, обеспечивая тем самым антимикробный эффект на протяжении нескольких дней после прекращения приема препарата.

Ключевые слова: дети, антибиотикотерапия, макролиды, азитромицин, сумамед.

Макролиды, стоящие на пороге пятидесятилетия своего создания, продолжают оставаться одним из наиболее часто используемых классов антибактериальных препаратов [1, 2]. Это во многом связано с внедрением в клиническую практику новых макролидов, среди которых особое место занимает азитромицин, составляющий субкласс так называемых азалидов.

Азитромицин (синоним: сумамед, зитромакс) имеет широкий спектр антимикробной активности и особые фармакокинетические свойства, сочетает высокую активность с хорошей переносимостью у больных любого возраста, что позволяет применять его для лечения многих инфекций у детей.

Состав. Азитромицин синтезирован из молекулы эритромицина А путем введения метилированного азота в положение 9а лактонного кольца. Созданное таким образом 15-членное кольцо обладает принципиально другими характеристиками по сравнению с исходной молекулой, что обуславливает отличие в фармакокинетике препарата, антибактериальной активности, переносимости и лекарственном взаимодействии.

Классификация. Макролиды, получаемые для медицинской практики, классифицируют по строению лактонного кольца (14-членные - эритромицин, рокситромицин, 15-членные - азитромицин, 16-членные - спиromoцин, джозамицин, мидекамицин) и по происхождению (природные - эритромицин; полусинтетические - азитромицин, кларитромицин, рокситромицин; пролекарства - эфиры и соли эритромицина, олеандомицина).

Механизм действия. Механизм действия азитромицина связан с влиянием на функцию бактериальных рибосом. Азитромицин связывается с 50S субъединицей рибосомы и таким образом подавляет биосинтез белков патогенных штаммов микроорганизмов. При этом ингибируются реакции транслокации транспептидации, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи, обуславливая бактериостатическое противомикробное действие [3]. Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, азитромицин может оказывать

бактерицидное действие. Такой эффект проявляется, как правило, против - гемолитического стрептококка группы А и пневмококка.

Противомикробная активность. Азитромицин, являющийся <золотым стандартом> нового поколения макролидов, обладает высокой активностью против грамположительных кокков, таких, как -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*), пневмококк (*S. pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S. aureus*), исключая метициллинрезистентные штаммы последнего. Он хорошо действует на возбудителя коклюша (*Bordetella pertussis*), палочку дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*), возбудителя эритезмы (*Corynebacterium minutissimum*), моракселлу (*Moraxella catarrhalis*), легионеллы (*Legionella spp.*), кампилобактеры (*Campylobacter spp.*), листерии (*Listeria monocytogenes*), хламидии (*Chlamidia trachomatis*), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*).

Азитромицин превосходит другие препараты по действию на такие грамотрицательные бактерии, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*, умеренно активен против боррелий (*Borrelia burgdorferi*), возбудителей раневой инфекции при укусах животных (*Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*) и некоторых бактериоидов, включая *Bacteroides fragilis*. Он практически не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, поскольку не проникает через клеточную оболочку данных микроорганизмов [4].

Азитромицин, кроме того, активен в отношении *Helicobacter pylori*, хотя несколько уступает кларитромицину [5] и рокситромицину [6]. Препарат проявляет активность в отношении криптоспоридий, превосходит эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных СПИД, ингибирует активность *Toxoplasma gondii* и других простейших, однако азитромицин не вызывает их гибели.

Сравнительная противомикробная активность азитромицина и других антибиотиков приведена в табл. 1.

Таблица 1. Спектр противомикробной активности антибактериальных препаратов различных групп

Препарат	Микроорганизмы							
	<i>S.pyogenes</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>L.pneumophila</i>	<i>M.pneumoniae</i>	<i>Chlamydia spp.</i>	<i>M.catarrhalis</i>	<i>Staph.aureus</i>
Азитромицин	+	+	+	+	+	+	+	+
Пенициллин	+	+		-	-	-	-	
Амоксициллин/Клавуланат	+	+	+	-	-	-	+	+
Цефаклор	+	+	+	-	-	-		+
Цефалексин	+	+	+	-	-	-	-	+

Доксициклин	-	+	+	+	+	+	+	+
Ципрофлоксацин	-	-	+	+	-	+	+	-
Офлоксацин	-	-	+	+	-	+	+	-
Примечание. + препарат активен в отношении микроорганизма; активность условная; - препарат неактивен.								

Фармакокинетика азитромицина. После приема внутрь макролиды частично разрушаются под действием соляной кислоты желудка. В наибольшей степени это касается эритромицина и олеандомицина. Новые макролиды, особенно азитромицин, характеризуются более высокой кислотостабильностью.

Существенное влияние на биодоступность азитромицина оказывает пища. Одновременный прием азитромицина с пищей уменьшает всасывание на 50%, поэтому препарат принимают за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Пища замедляет скорость абсорбции азитромицина, не влияя на ее объем [7]. Всасывание некоторых макролидов, особенно азитромицина, в желудочно-кишечном тракте может замедляться при приеме антацидов.

При оральном приеме азитромицин быстро проникает в ткани и достигает концентраций, в 10-100 раз превышающих его уровень в сыворотке крови [8]. В дальнейшем высвобождение азитромицина из тканей происходит медленно. Высокие концентрации антибиотика в тканях позволяют использовать режим 3-дневных (в ранних исследованиях 5-дневных) курсов приема препарата при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, режим однократного приема препарата при лечении хламидийной урогенитальной инфекции.

Пиковые концентрации азитромицина и других макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и дозы (табл. 2). С повышением дозы антибиотика его доступность, как правило, увеличивается. Для азитромицина характерны самые низкие концентрации в крови, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией.

Таблица 2. Сравнительная фармакокинетика азитромицина с другими макролидами [2, 9, 10]

Препарат	Доза, мг	T _{max} , ч	C _{max} , мг/л	AUC, мг/(ч•л)	T _{1/2} , ч
Азитромицин	500	2-3	0,4	6,7	35-54
Кларитромицин	500	2-3	0,4	18,9	5
Эритромицин	500	1-5	1,9-3,8	5,8-11,2	1,5-2,5
Джосамицин	1000	1	3,8	7,9	1,5-2,5
Рокситромицин	150	1-3	5,4-7,9	53,0-81	10,5
Спирамицин	3000	5-10	1,6-2,8	13,6	8

Примечание. T_{\max} - время достижения пиковой концентрации в крови; C_{\max} - величина пиковой концентрации; AUC - площадь под фармакокинетической кривой; $T_{1/2}$ - период полувыведения.

Важным элементом фармакокинетики азитромицина, который отмечается довольно часто, является наличие двух пиков концентрации в крови. Феномен второго пика обусловлен тем, что значительная часть препарата, первично депонированная в желчном пузыре, впоследствии поступает в кишечник и всасывается. При применении азитромицина параллельно второму пику в сыворотке отмечается повторный подъем концентрации в других биологических жидкостях, в частности в лимфе [9].

Азитромицин связывается с белками плазмы, главным образом с α_1 -гликопротеинами. Все макролидные антибиотики нового поколения хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. Азитромицин, как слабое основание, легко проникает через мембрану клетки и накапливается внутриклеточно, главным образом в лизосомах. Азитромицин создает высокие концентрации в инфицированных тканях также за счет того, что фагоциты, полиморфно-ядерные нейтрофилы и макрофаги транспортируют его к месту инфекции и высвобождают в очаге воспаления. По способности проходить через различные гистогематические барьеры (за исключением гематоэнцефалического) макролиды превосходят β -лактамы и аминогликозиды. Достоинством азитромицина является способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препарата в сыворотке крови. Для действия макролидов не имеет значения выработка некоторыми микроорганизмами (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*) -лактамаз, обуславливающих их резистентность к аминопеницилинам.

Азитромицин накапливается в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, альвеолярных макрофагах, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза, причем при воспалении проницаемость препарата в соответствующий очаг увеличивается. Концентрация азитромицина, создаваемая в этих органах и средах, превышает MIC_{90} (минимальная ингибирующая концентрация) для основных патогенов.

Метаболизм и экскреция. Азитромицин метаболизируется в печени, главным образом путем N- и O-деметилирования, при участии цитохрома P-450 (изоформа CYP3A4) с образованием не обладающих антибактериальным свойством метаболитов. Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5-10%. При нарушении функции почек период полувыведения не изменяется, поэтому коррекции режима дозирования не требуется.

Клиническое применение азитромицина при инфекциях дыхательных путей. Наиболее широко азитромицин применяют при инфекциях дыхательных путей. Он эффективен у 80-90% больных бронхитами, острыми средними отитами, синуситами, тонзиллофарингитами и внебольничными пневмониями. Макролиды чаще, чем β -лактамы, дают лечебный эффект в тех случаях, когда не удается идентифицировать возбудителя инфекции. В сравнительных контролируемых клинических исследованиях показано, что азалиды не уступают, а иногда и превосходят по эффективности оральные антибиотики некоторых других классов (ампициллин, амоксициллин, аугментин, рокситромицин, цефатаксим, ципрофлоксацин, доксициклин) у больных внебольничной пневмонией [11-13].

Учитывая эффективность макролидов в детской пульмонологии [14, 15], а также имеющиеся сведения о положительных результатах лечения коротким курсом азитромицина [16, 17], последний был применен в открытом несравнительном исследовании в дозе 10 мг/кг однократно в сутки в течение 3 дней в виде сиропа у 31 больного ребенка (14 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 2 до 14 лет с инфекциями нижних дыхательных путей. Из них у 16 детей был диагностирован острый бронхит, у 12 - острая очаговая пневмония. У 3 детей при первоначальном диапазоне бронхита в дальнейшем был верифицирован коклюш. Сроки наблюдения - 1997-1998 гг. амбулаторно. Диагноз острого бронхита основывался на данных клинической картины заболевания; все случаи острой пневмонии верифицированы рентгенологическим методом. Контрольные рентгенологические исследования проводили в обычные сроки больным с инфильтрацией паренхимы легочной ткани.

До начала лечения брали материал из зева или мокроту для бактериологического анализа и определения чувствительности микроорганизмов к азитромицину методом диффузии в агар с помощью дисков, содержащих азитромицин.

До и после лечения проводили общеклинические анализы крови и мочи, у отдельных больных - биохимическое исследование крови (общий белок, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, электролиты), у школьников определяли функцию внешнего дыхания.

17 больных детей получили азитромицин в качестве монотерапии, у 14 детей лечение сочеталось с другими лекарственными средствами: бронхолитики (сальбутамол), муколитики (АЦЦ), антипиретики, витамины. Были выполнены следующие условия, касающиеся исключения больных из исследований: непереносимость макролидов, наличие тяжелой бактериальной инфекции, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, прием более суточной дозы антибиотика в течение 10 дней до начала лечения.

До начала терапии у всех детей состояние было расценено как среднетяжелое: бронхолегочная местная симптоматика была выявлена у всех детей, температура тела выше 38°C - у 87%, признаки дыхательной недостаточности - у 68%.

В течение 1-3 дней от начала лечения азитромицином у 17 детей отмечался быстрый положительный клинический эффект. Нормализовалась температура тела, исчезли сухие и влажные хрипы, кашель, одышка, неспецифическая симптоматика. На 5-7-й день лечения у большинства больных регистрировалось улучшение общего состояния, а температура тела нормализовалась у 97%. Однако физикальные изменения в бронхах и легких сохранялись у 6% детей (больных пневмонией), кашель - у 45% детей.

После окончания 3-дневного курса лечения азитромицином к 10-му дню у большинства детей полностью отсутствовали клинические симптомы заболевания. У 6 детей сохранялся редкий сухой кашель (табл. 3).

Таблица 3. Динамика клинических симптомов у детей с инфекциями дыхательных путей, получавших азитромицин (абсолютное число/процент)

Симптомы	До лечения	3-й день лечения	5-7-й день лечения	10-й день лечения
----------	------------	------------------	--------------------	-------------------

Кашель	30/97	27/87	14/45	6/19
Одышка	14/45	10/32	3/10	-
Притупление перкуторного звука	15/48	12/39	2/6	-
Симптомы интоксикации	15/48	9/29	1/3	-
Лихорадка	9/29	4/13	-	-
Субфебрилитет	12/39	5/16	1/3	-

На основании динамики клинических и рентгенологических признаков была проведена общая оценка эффективности азитромицина: <отличная> - полное исчезновение всех патологических симптомов, <хорошая> - частичное исчезновение патологических симптомов, <без эффекта> - отсутствие положительной динамики или ухудшение. Суммарная клиническая эффективность позволила распределить детей по результатам лечения следующим образом: <отлично> - у 15 (48%) детей, <хорошо> - у 16 (52%) детей. Эти результаты согласуются с данными врачей Смоленской государственной медицинской академии и Измайловской детской городской больницы Москвы, полученными при изучении клинической эффективности 3-дневного курса азитромицина у детей с заболеваниями органов дыхания [16].

Далее...