

Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии

С.Д. Митрохин

Городская клиническая онкологическая
больница № 62, Москва

Ключевые слова: инфекционные заболевания, азитромицин.

Введение

Макролиды, наряду с бета-лактамами и фторхинолонами, по-прежнему, остаются одними из наиболее часто назначаемых антибиотиков в амбулаторной практике.

В первую очередь их назначают для терапии внебольничных бактериальных респираторных инфекций, что обусловлено рядом их клинико-фармакологических особенностей, прежде всего, активностью в отношении большинства респираторных патогенов, включая «атипичных» возбудителей, хорошей переносимостью и наличием особых не антимикробных свойств, характерных исключительно для препаратов этого класса [42].

Первым представителем макролидов является эритромицин, созданный ещё в 1952 г. Термин «новые макролиды» стал использоваться в начале 1990 гг. после введения в клиническую практику таких препаратов, как азитромицин и кларитромицин. Важной вехой в истории этого класса антибиотиков стало появление в 1988 г. азитромицина, что связано с рядом его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств [8].

Клиническая фармакология азитромицина

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Получен путём включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактонным. Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата – в 300 раз по сравнению с эритромицином [17].

Кроме повышенной устойчивости к действию соляной кислоты, азитромицин, по сравнению с эритромицином, имеет улучшенные фармакокинетические свойства и более широкий спектр антимикробной активности. В частности, азитромицин способен в большей степени, чем эритромицин, проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность против *H. influenzae*, а также действовать на некоторых представителях семейства Enterobacteriaceae.

По механизму действия азитромицин аналогичен другим макролидным антибиотикам. Основной точкой приложения является 50S-субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в определённых условиях в отношении некоторых микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект. Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина за счёт создания более высоких внутриклеточных концентраций [43].

Спектр активности и проблемы резистентности

Грамположительные кокки. Азитромицин в 2–4 раза уступает эритромицину по активности *in vitro* против стафилококков и стрептококков, включая *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и метициллинчувствительные штаммы *S. aureus*. Стрептококки и стафилококки, устойчивые к эритромицину, резистентны к азитромицину. Азитромицин, также как и эритромицин, практически не действует на большинство штаммов энтерококка.

Грамотрицательные кокки. Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки. Азитромицин является самым активным среди макролидов против *H. Influenzae*, включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2–8 раз превосходит эритромицин.

По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella* spp; *H. ducreyi*, *Campylobacter* spp., *E. corrodens* и *P. multocida* [24], а его активность против *B. pertussis* такая же, как у эритромицина.

Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *Bartonella* spp., которые играют этиологическую роль при болезни «кошачьих царапин» и бациллярном ангиоматозе [56].

Уникальной особенностью азитромицина является то, что он, в отличие от эритромицина и других макролидов, способен действовать *in vitro* на отдельных представителях семейства Enterobacteriaceae, таких как кишечная палочка, шигеллы и, в меньшей степени, сальмонеллы. К азитромицину нечувствительны *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. [46].

Хламидии, микоплазмы. По активности против хламидий, микоплазм и уреоплазм отличий между азитромицином и эритромицином почти не отмечается.

Спирохеты. Азитромицин в большей степени, чем эритромицин, активен против *B. burgdorferi*, которые вызывают болезнь Лайма [42]. По действию на *T. pallidum* оба антибиотика практически равноценны.

Риккетсии. Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *C. burnetii* – риккетсий, вызывающих атипичную пневмонию [30].

Атипичные микобактерии. Так же, как и кларитромицин, азитромицин действует на внутриклеточный комплекс *M. avium*, обладающий природной устойчивостью к эритромицину [57].

Простейшие. В отличие от эритромицина азитромицин активен против *T. gondii*, причём действует и на цисты [13]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что азитромицин действует на *Cryptosporidium* spp. [48].

Постантибиотический эффект

Азитромицин проявляет постантибиотический эффект и постантибиотический суб-МПК эффект против таких микроорганизмов, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. При-

чём, по продолжительности постантибиотического эффекта у гемофильной палочки и легионеллы он превосходит кларитромицин [21, 44].

Развитие вторичной резистентности к макролидам осуществляется за счёт двух основных механизмов:

1. Модификация мишени действия:
 - метилирование рибосом, обусловленное наличием у бактерий особых *erm2*-генов, ответственных за синтез белков-метилаз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия;
 - мутации в рРНК;
 - мутации в рибосомальных белках L4, L16, 22.
2. Активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки за счёт протонной помпы, кодируемой генами *mefA* и *mefE*.

Показано, что уровень резистентности к макролидам, в т. ч. и региональный, напрямую зависит от частоты их применения. Однако клинически значимая резистентность к макролидам (включая азитромицин) среди *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в настоящее время отсутствует [12].

В отношении возбудителей респираторных инфекций одной из основных проблем является устойчивость к макролидам пневмококков, существенный рост которой отмечен ещё в начале 1990 гг. Уровни резистентности пневмококков колеблются в зависимости от региона и составляют от 1–4 % (Швеция, Нидерланды и др.) до 80 % (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.) [25].

Следует подчеркнуть, что в РФ проблема резистентности пневмококков к макролидам не является актуальной – количество устойчивых к азитромицину микроорганизмов находится в пределах 6 %, что приблизительно соответствует уровню резистентности к кларитромицину и эритромицину [29].

Неантимикробная активность

Влияние на нейтрофилы. Многие экспериментальные и клинические исследования показали, что макролиды, в частности азитромицин, способны оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действие. Эти свойства связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов. Под влиянием макролидов уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и ткани. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию провоспалительных интерлейкинов: 1, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа), усиливая выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкины: 2, 4, 10). Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, имеет место дополнительное опосредованное действие азитромицина, проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счёт подавления специальной киназы, осуществляющей диapedез. Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени способствует фагоцитозу и антиинфекционной защите [43, 54].

Фармакокинетика

После приёма 0,5 г азитромицина площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–вре-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры азитромицина при курсовом применении [1–3]

Параметр	Дни	
	1-й	5-й
C_{\max} мкг/мл	0,41	0,24
T_{\max} часы	2,50	3,20
ПФК _{0–24} мг × ч/л	2,60	2,10
C_{\min} мкг/мл	0,05	0,05
Экскреция с мочой, % от дозы	4,50	6,50

мя» ПФК_{0–72} составляет 4,3 мг × ч/л, максимальная концентрация в сыворотке (C_{\max}) – 0,5 мкг/мл, время для достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{\max}) – 2,2 часа. Фармакокинетические параметры при назначении азитромицина по схеме 0,5 г в 1-й день, затем по 0,25 г – со 2-го по 5-й день приведены в таблице 1.

Биодоступность азитромицина при приёме внутрь составляет 38 %. При приёме капсул пища снижает величину C_{\max} на 52, а ПФК – на 43 %. При приёме оральной суспензии C_{\max} под влиянием пищи снижается на 56 %, но величина ПФК при этом существенно не меняется. Антациды, содержащие соли магния и алюминия, также уменьшают C_{\max} . Поэтому азитромицин следует принимать за час до или через 2 часа после приёма пищи или антацидов [9].

Процент связывания азитромицина с белками плазмы напрямую зависит от его концентрации в сыворотке: 51 % при 0,02 мкг/мл, до 7 % при 2 мкг/мл. После приёма внутрь азитромицин создаёт высокие концентрации в тканях, значительно превышающие плазменные (табл. 2). Объём распределения составляет 31,1 л/кг [9].

Азитромицин лишь частично метаболизируется в печени. Выводится преимущественно в активной форме через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Около 6 % принятой дозы экскретируется в неизменённом виде с мочой. Период полувыведения составляет в среднем 68 часов [9].

Профиль безопасности

Макролиды – один из самых безопасных классов антибиотиков. Крупнейшее исследование безопасности азитромицина, проведённое [26], включало 6600 пациентов (42 % женщин, 58 % мужчин; 61 % старше 16 лет). Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 15,4 % пациентов, причём в основном (12,6 %) со стороны ЖКТ. Менее чем в 1,5 % случаев отмечались симптомы со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи, печени. Азитромицин хорошо переносился как молодыми, так и пожилыми пациентами. Из всех НЯ 64 % были лёгкой, 30 % – средней тяжести и 6 % – тяжёлой степени. Отмечались также клинически незначимые отклонения уровня лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, мочевины, калия и кальция [26, 43].

Общая частота НЯ при приёме азитромицина у детей не превышает 9 %, при этом более половины из них (5,3 %) также представлены симптомами со стороны ЖКТ: диарея – 1–6 %, боли в животе – 1–4 %, тошнота – 0,5–2 %, рвота – 1–6 % [47]. По безопасности применения у беременных азит-

Таблица 2. Тканевые концентрации азитромицина [1–4]

Ткань/жидкость	Время после дозы, часы	$C_{\text{ткань/жидкость}}$	$C_{\text{плазма}}$	$C_{\text{ткань/жидкость}}/C_{\text{плазма}}$
Кожа	72–96	0,4	0,012	35
Лёгкие	72–96	4,0	0,012	> 100
Мокрота	2–4	1,0	0,640	2
Мокрота	10–12	2,9	0,100	30
Миндалины	9–18	4,5	0,030	> 100
Миндалины	180	0,9	0,006	> 100

Таблица 3. Эффективность азитромицина при инфекциях верхних отделов дыхательных путей у взрослых [5]

Инфекция	Сравнение препаратов	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %
С	АЗИТ	500 мг 250 мг* (5)**	ОР	24	87,5	НД
	ЭРИТ	500 мг × 4 р. д. (10)		18	66,7***	НД
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	31	100	80
	РОКС	150 мг × 2 р. д. (7)		34	100	67
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	41	95	94
	КЛАР	250 мг × 2 р. д. (10)		39	96	95
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	38	98	95
	РОКС	150 мг × 2 р. д. (10)		38	97	92
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	245	93	99
	ЦФКЛ	250 мг × 3 р. д. (10)		241	97	97
ТФ	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ПС	77	96	90
	АЗИТ	500 мг 250 мг* (5)		77	92	77
	ФМП	1 млн ЕД × 3 р. д. (10)		83	93	92

Примечание: ТФ – тонзиллофарингит; ОСО – острый средний отит; С – синусит; ЭРИТ – эритромицин; АЗИТ – азитромицин; РОКС – рокситромицин; КЛАР – кларитромицин; ЦФКЛ – цефаклор; ФМП – феноксиметилпенициллин; р.д. – раз в день; ОР – открытое рандомизированное; ПС – простое слепое; НД – нет данных;

* – 1-й день – 500 мг, 2–4 дни – 250 мг, один раз в день; ** – в скобках указано количество дней приёма *** – указана статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

ромицин относится к категории «В» FDA – препаратам, при применении которых риск повреждения плода низок и нет свидетельств токсического действия на плод в исследованиях у животных.

Клиническое применение азитромицина

Азитромицин находит широкое применение как у взрослых, так и у детей. Наиболее часто он используется при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, урогенитальных инфекциях, у больных со СПИДом. 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 трёхдневным курсом [18]. Способность азитромицина создавать высокие и стабильные концентрации в тканях и секретах репродуктивных органов, а также его высокая активность против основных возбудителей урогенитальных инфекций дают возможность назначать препарат пациентам с такой патологией однократно. Имеются сообщения об использовании азитромицина при боррелиозе и орогенитальных инфекциях. У больных со СПИДом антибиотик может использоваться для профилактики диссеминированных оппортунистических инфекций, вызываемых внутриклеточным комплексом *M. avium*. Появилась информация о возможности применения азитромицина для профилактики малярии.

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Высокая эффективность азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей у взрослых, таких как тонзиллофарингит, острый средний отит, синусит, доказана многими контролируемые исследованиями (3). Как по клинической эффективности, которая составляет 93–100 %, так и по степени эрадикации возбудителя (80–99 %), азитромицин, назначаемый 3-дневным курсом в дозе 500 мг/день однократно не уступает феноксиметилпенициллину, другим «новым» макролидам – рокситромицину, кларитромицину, а также оральному цефалоспору цефаклору (табл. 3).

У пациентов с острыми тонзиллофарингитами при назначении азитромицина происходит более быстрое исчезновение клинических симптомов и улучшение общего состояния, чем при применении феноксиметилпенициллина [19]. В то же время в рандомизированном исследовании, было установлено, что 5-дневный курс азитромицина при тонзил-

лофарингите у взрослых уступает по эффективности как 3-дневному его приёму, так и феноксиметилпенициллину, принимаемому 10 дней. Фармакоэкономический анализ свидетельствует о преимуществах азитромицина, применяемого при тонзиллофарингитах в течение 3 дней, по сравнению с 10-дневным курсом рокситромицина, с точки зрения критерия стоимость–эффективность [14].

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты и внебольничные пневмонии, основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, лёгочной 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., *M. pneumoniae*, *Legionella* spp., *C. burnetii*).

Высокая эффективность азитромицина у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных контролируемых клинических исследований, причём не выявлено достоверной разницы при сравнении азитромицина с другими макролидами, пероральными пенициллинами и цефалоспорунами (табл. 4). Азитромицин, назначаемый преимущественно в течение 3 (и реже в течение 5) дней при бронхитах и внебольничных пневмониях как по клинической (82–98 %), так и по бактериологической (52–100 %) эффективности не уступает эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, ко-амоксиклаву и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7–10 дней. При применении азитромицина отмечены более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение [38]. Среди патогенов, которые были идентифицированы у больных, включённых в данные исследования, преобладали *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Кроме того, обнаруживались микоплазмы, хламидии и легионеллы.

В несравнительном исследовании азитромицин проявил 100-процентную эффективность у больных с легионеллёзом [31].

Несмотря на высокую эффективность азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией, следует с осторожностью подходить к его эмпири-

Таблица 4. Эффективность азитромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей у взрослых [5]

Инфекция	Сравнение препаратов	Режимы дозирования	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)*	ОР	62	98	90,4
	ЭРИТ	500 мг × 4 р. д. (7)		59	93	96,5
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	241	95	100
	КЛАР	250 мг × 2 р. д. (10)		247	97	95
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	99	92	79
	РОКС	150 мг × 2 р. д. (1)		94	87	62
ОХБ	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ДС	25	96	52
	АМОКС	500 мг × 3 р. д. (5)		25	80	40
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ДС	34	82	100
	КАМ	625 мг × 3 р. д. (10)		33	94	100
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ДС	173	95	100
	КАМ	325 мг × 3 р. д. (10)		173	96	99
ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	65	98	100
	КАМ	625 мг × 3 р. д. (10)		37	100	100
ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 250 мг** (5)	ОР	191	96	88
	ЦФКЛ	500 мг × 3 р. д. (10)		81	95	88
ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 250 мг (5)	ОР	32	94	80
	ЦФКЛ	500 мг × 3 р. д. (10)		39	100	93
ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	39	95	НД
	ЭРИТ	1 г × 2 р. д. (7)		39	96	НД
ВБП	АЗИТ	500 мг × 1 р. д. (3)	ОР	101	95	97

Примечание: ОБ – острый бронхит; ОХБ – обострение хронического бронхита; ВБП – внебольничная пневмония; АЗИТ – азитромицин; ЭРИТ – эритромицин; РОКС – рокситромицин; КЛАР – кларитромицин; АМОКС – амоксициллин; КАМ – ко-амоксиклав; ЦФКЛ – цефаклор; ОР – открытое рандомизированное; ДС – двойное слепое; р.д. – раз в день; НД – нет данных; в скобках указано число дней приёма
* – 1-й день – 500 мг, 2–5-й дни – 250 мг, один раз в день.

ческому назначению при тяжёлых формах, поскольку пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, в 20–30 % могут сопровождаться бактериемией [20]. Перспективной для таких ситуаций представляется инъекционная лекарственная форма азитромицина, позволяющая создавать высокие концентрации в плазме. При тяжёлом, требующем госпитализации течении пневмонии антибиотик рекомендуется вводить внутривенно в дозе 500 мг/день не менее 2 дней с последующим переходом на пероральный приём в такой же дозе до общего курса 7–10 дней [58]. Как показали первые контролируемые исследования, клиническая эффективность азитромицина при таком режиме дозирования составляет 83–90 % [20, 27].

При длительном (в течение 3 месяцев) применении азитромицина в дозе 250 мг в неделю у больных диффузным панбронхиолитом, вызванным *P. aeruginosa*, эффективность его составляет 84,6 % [32].

Урогенитальные инфекции

В нескольких контролируемых исследованиях получены убедительные доказательства того, что при приёме в дозе 1 г однократно антибиотик обладает выраженным лечебным эффектом при уретритах и цервицитах, особенно хламидийной этиологии, обеспечивая такой же высокий уровень эрадикации патогена (85–100 %), как и доксициклин, назначаемый 7-дневным курсом [39, 49]. Высокий уровень эрадикации *C. trachomatis* подтверждается и при исследовании в отдалённый период – через 14, 21 и 35 дней после лечения [36, 37]. С 1993 года азитромицин в виде однократного приёма официально рекомендован для лечения острых урогенитальных хламидийных инфекций в качестве альтернативы доксициклину [16].

В Хорватии получены первые данные о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных. В сравнительном исследовании установлено, что по клинической и бактериологической эффективности при цервиците, вызванном *C. trachomatis*, азитромицин в дозе 1 г однократно не уступает эритромицину, назначаемому по 500 мг 4 раза в день в течение

10 дней. Не выявлено никаких различий по исходам беременности между группами [52].

Клиническая эффективность азитромицина у больных мягким шанкром при однократном приёме 1 г составляет 89–92 % [54].

Согласно результатам нескольких работ, однократный приём 1 г азитромицина при острой гонорее обеспечивает эффективность на уровне 90–93 % и практически такую же степень эрадикации гонококка [45, 55]. При увеличении дозы до 2 г уровень эффективности повышался до 99 %, но при этом более чем у одной трети больных отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, причём у 17 % они были расценены как тяжёлые [28]. В настоящее время однократный приём азитромицина при гонорее не является общепринятым.

Получены предварительные пилотные данные об эффективности азитромицина при раннем сифилисе [40]. Назначение препарата в дозе 500 мг в день в течение 10 дней или по 500 мг через день до общей дозы 3 г сопровождается более быстрой, чем при применении бензилпенициллина и эритромицина, положительной динамикой клинического состояния пациентов. По скорости эрадикации *T. pallidum* азитромицин превосходит эритромицин, но уступает пенициллину.

При тяжёлых формах инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, которые требуют стационарного лечения, азитромицин эффективен при использовании в виде ступенчатой схемы: в первые 1–2 дня по 500 мг/день внутривенно, далее по 250 мг/день внутрь до общего курса 7 дней. Если в этиологии данной инфекции предполагается роль анаэробного патогена, азитромицин необходимо применять в сочетании с препаратом, обладающим высокой антианаэробной активностью [58].

Инфекции кожи и мягких тканей

Согласно результатам контролируемого исследования у пациентов с целлюлитами, подкожными абсцессами и другими инфекциями, азитромицин при назначении по 500 мг/день в течение 3 дней как по клинической, так и по бактериоло-

логической эффективности не уступает диклосациллина и флуклосациллина [7, 50]. Имеется информация о возможности применения азитромицина при тяжёлой угревой сыпи [22, 23].

Ородентальные инфекции

Появились данные о возможности использования азитромицина в стоматологии. В двойном слепом исследовании показано, что препарат является весьма эффективным элементом комплексного нехирургического лечения периодонтитов [41].

Клещевой боррелиоз

Ряд сообщений касается использования азитромицина при болезни Лайма, которая вызывается *B. burgdorferi*. В сравнительных исследованиях установлено, что по скорости устранения симптомов заболевания и улучшения общего состояния пациентов он не отличается от доксицилина, но по способности предупреждать рецидивы уступает амоксициллину [35, 53].

Кишечные инфекции

В сравнительном контролируемом исследовании показано, что азитромицин, назначаемый в дозе 500 мг/день в течение 3 дней при острой диарее, вызванной *Campylobacter* spp., по клинической эффективности не уступает ципрофлоксацину, а по скорости прекращения выделения возбудителя превосходит его [34].

Появились результаты первых контролируемых клинических испытаний азитромицина при инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями семейства Enterobacteriaceae.

В двойном слепом рандомизированном исследовании у взрослых с шигеллезом в Бангладеш азитромицин (500 мг, 250 мг × 4 дня) сравнивался с ципрофлоксацином (500 мг × 2 раза, 5 дней). Клиническая эффективность азитромицина составила 82 %, ципрофлоксацина – 89 %, бактериологическая – 94 и 100 % соответственно. Различия были статистически недостоверными. Интересно отметить, что из 70 % шигелл все были чувствительны к азитромицину и ципрофлоксацину, но только 20 % были чувствительны к ко-тримоксазолу, 27 % – к ампициллину и 47 % – к налидиксовой кислоте [33].

В Индии проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности азитромицина в сравнении с хлорамфениколом при тифозной лихорадке, вызванной *S. typhi* (преимущественно) и *S. paratyphi*. Азитромицин назначался по 500 мг/день внутрь в течение 7 дней, хлорамфеникол – по 2–3 г/день внутрь в 4 приёма в течение 14 дней. Клиническое выздоровление/улучшение отмечено на 8-й день у 86 % пациентов, получавших азитромицин, и у 88 % пациентов, получавших хлорамфеникол. При этом 100 % эрадикация сальмонелл из крови отмечалась на 8-й день в группе азитромицина и только на 14-й день в группе хлорамфеникола. При бактериологическом исследовании стула на 21-й и 35-й день от начала терапии возбудитель не выявлялся. Таким образом, азитромицин, применяемый 7-дневным курсом, не уступает по клинической и бактериологической эффективности хлорамфениколу при тифозной лихорадке и может использоваться в регионах, эндемичных по хлорамфениколрезистентным штаммам *S. typhi* [11].

Заключение

Азитромицин является первым представителем 15-членных макролидоподобных антибиотиков, формирующих подкласс азалидов. Препарат наиболее эффективен у пациентов с инфекциями дыхательных путей, кожи и мягких тканей, некоторых

урогенитальных инфекциях. Азитромицин имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- лучше действует на грамотрицательную флору, особенно на *H. influenzae*;
- действует на *M. avium*;
- не разрушается в кислой среде;
- создаёт значительно более высокие и стабильные концентрации в тканях;
- имеет длительный период полувыведения, что даёт возможность принимать препарат один раз в день;
- используется коротким курсом – 3 или 5 дней, а при остром уrogenитальном хламидиозе – однократно;
- реже вызывает нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия.

Применение азитромицина позволяет существенно упростить лечение инфекций, улучшить комплаентность и, тем самым, повысить эффективность антибактериальной терапии.

Литература

1. Веселов А.В. Применение азитромицина при заболеваниях респираторного тракта // Фарматека. 2007; Пульмонология (специальный выпуск); 46–52.
2. Жаркова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру? // Фарматека. 2007; 17: 31–38.
3. Карпов О.И. Внутривенное введение азитромицина: расставим приоритеты? // Фарматека. 2005; 19: 66–70.
4. Мухина М.А., Белоусов Ю.Б. Клинико-бактериологическая эффективность препарата Азитрокс (азитромицин) при лечении внебольничной пневмонии у взрослых // Фарматека. 2006; 4: 91–95.
5. Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, «СГМА», 2007; 643.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.М., Строчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7: 4–31.
7. Amaya-Tapia G., Aguirre-Avalos G., Andrade-Viliana J. et al. Once-daily azithromycin in the treatment of adult skin and skin-structure infections // Antimicrob. Chemother., 1993; 31: Suppl. E: 129–135.
8. Blondeau J.M., DeCarolis E., Metzler K.L. et al. The macrolides // Expert Opin Investig Drugs/ 2002; 11: 189–215.
9. Bryskier A., Bergogne-Berezin E. Macrolides. In: Antibacterial and antifungal agents. Bryskier A, editor. ASM-Press (Washington DC), 2005.
10. Ballard R.C., Ye H., Matta A. et al. Treatment of chancroid with azithromycin // Int. J. STD & AIDS. 1996; 7: Suppl. 1: 9–12.
11. Butler T., Spidhar C.B., Daga M.K. et al. Treatment of typhoid fever with azithromycin vs chloramphenicol in randomized multicenter trial in India. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. LM-18.
12. Carbone C., Poole M.D. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. A review of experimental and clinical data // J Chemother / 1999; 11: 107.
13. Chang H.R., Pechere J.C. Macrolides in toxoplasmosis. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in clinical practice / Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 131–140.
14. Carbon C., Hotton J.M., Pepin L.F. et al. Economic analysis of antibiotic regimens in pharyngitis: a prospective naturalistic comparison of azithromycin versus roxithromycin. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides And Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 14.03.
15. Cassell G.H., Gregory W.W., Greenberg R.N. et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. K-139.
16. Centers for Disease Control (CDC) Report. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR. 1993; 42: RR-14: 47–52.
17. Djokic S., Kobrehel G., Lazarevski G. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxo-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives // J. Antibiot. 1987; 40: 1006–1015.
18. Dunn C.J., Barradell L.B. Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections // Drugs. 1996; 51: 483–505.
19. Dubois J., Saint-Pierre C., Sampalis J. et al. Azithromycin vs penicillin-V in the management of acute tonsillitis/pharyngitis. In: The 3rd International

Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 13.33.

20. *Donowitz G.R., Mandell G.L.* Acute pneumonia; In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). 4th ed. New York, etc. 1995; 619–637.

21. *Fang G.D., Stout J.E., Yu V.L.* Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996; abstr. A91.

22. *Fernandes-Obregon A.C.* Azithromycin for the treatment of acne: a retrospective study. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996; abstr. 14.08.

23. *Fernandes-Obregon A.C.* Comparison of azithromycin with other antimicrobials in the treatment of acne. In: The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, 1998: abstr. 4.41.

24. *Guay D.R.P.* Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases // *Drugs*. 1996; 51: 515–536.

25. *Heilmann K., Beekmann S., Richter S. et al.* Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in 2003 – results of the Multinational GRASP Surveillance Program. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic 2004, abstr. P1130.

26. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin in adults and children // *Rev Contemp Pharmacother*. 1994; 5: 383–89.

27. *Hammerschlag M.R., Gregory W.W., Schwartz D.B. et al.* Azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. K-138.

28. *Handsfield H.H.* Sexually transmitted chlamydial infections, gonorrhoea and syphilis. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. (Eds.). New York, 1993: 167–172.

29. *Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kosowska K. et al.* Results of multicenter study of antimicrobial resistance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children from day-care centres and orphanages in Asian Russia (SPARS-ASIA study). Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic 2004, abstr. P1146.

30. *Keysary A., Itzhaki A., Rubinstein E. et al.* The *in vitro* antitricketsial activity of macrolides // *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 38: 727–731.

31. *Kuzman I., Schonwald S., Culig J.* Azithromycin in the treatment of community acquired legionnaires' disease. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, abstr. 1.05.

32. *Kobayashi H., Shimada 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.

33. *Khan W.A., Seas C., Dhar U. et al.* Azithromycin is equivalent to ciprofloxacin in the treatment of shigellosis: results of a randomized, blinded, clinical trial. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy // New Orleans. 1996; Abstr. LM29.

34. *Kuschner R.A., Trofa A.F., Thomas R.J. et al.* Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter enteritis* in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent // *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 536–541.

35. *Luft B.J., Bosler E.M.* Treatment of early Lyme borreliosis with macrolide antibiotics. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice / Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995; 141–145.

36. *Lauharanta J., Saarinen K., Mustonen M.-T. et al.* Single oral azithromycin versus seven day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: Suppl. E: 177–183.

37. *Lister P.J., Balechandran T., Ridgway G.L. et al.* Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: Suppl. E: 185–192.

38. *Medina Asensio J., Jerez Basurgo B., Brusint Olivares B. et al.* Azithromycin compared with erythromycin as initial therapy for community acquired pneumonia: a prospective randomized study. In: The 33rd Interscience Conference on Antimi-

crobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1993: abstr. K6.

39. *Martin D.H., Mroczdowski T.F., Dalu Z.A. et al.* A Controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis // *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 921–925.

40. *Mashkilleysen A.L., Gomberg M.A., Mashkilleysen N. et al.* Treatment of syphilis with azithromycin // *Int. J. STD & AIDS*. 1996; 7: Suppl. 1: 13–15.

41. *Maskell J.P., Sefton A., Williams J.D. et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 6.05.

42. *Niederman M.S.* Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient // *Chest*. 2007; 131: 1205–15.

43. *Omura S.* Macrolide Antibiotics. 2nd edition Academic Press 2002.

44. *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: 221–226.

45. *Okkerse A., Lijnen R.L.P., Stolz E., et al.* The effect of azithromycin given as a single oral dose of 1 gram in men and women with uncomplicated gonorrhoea: a retrospective comparison between capsules and tablets. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice / Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc. 1995; 524–527.

46. Pontani D., The Azithromycin Pneumonia Study Group. A randomized, multicenter study to compare the efficacy and toleration of azithromycin and clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. In: The 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney, 1997: abstr. 5239.

47. *Ruuskanen O.* Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update // *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 135–39.

48. *Rehg J.E.* A comparison of anticryptosporidial activity of paromomycin with that of other aminoglycosides and azithromycin in immunosuppressed rats // *J. Infect. Dis.* 1994; 170: 934–938.

49. *Ridgway G.L.* Azithromycin in the management of *Chlamydia trachomatis* infections // *Int. J. STD & AIDS*. 1996; 7: Suppl. 1: 5–8.

50. *Rodriguez-Solarez A., Perez-Gutierrez F., Proserpi J., et al.* A comparative study of the efficacy, safety and tolerance of azithromycin, dicloxacillin and flucloxacillin in the treatment of children with acute skin and skin-structure infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: Suppl. E: 103–109.

51. *Steigbigel N.H.* Macrolides and clindamycin. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. / Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). New York, etc. 1995; 334–346.

52. *Simunic V., Vrcic H., Culig J., et al.* Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996; abstr. 2.21.

53. *Strle F., Cimperman J., Maraspin V., et al.* Erythema migrans: clinical and microbiological findings in borrelia culture positive patients treated with azithromycin and doxycycline. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996; abstr. 1.09.

54. *Tamaoki J.* The effects of macrolides on inflammatory cells // *Chest*. 2004; 125: 41S–51S.

55. *Waugh M.A.* Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and women // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: Suppl. E: 193–198.

56. *Yamaji E., Nakayama I., Yoshikawa E.* *In vitro* antibacterial activity of amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, and tinidazole against *Helicobacter pylori*. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. E-21.

57. *Young L.S.* Macrolides as antimycobacterial agents. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice / Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc. 1995; 121–129.

58. Zithromax, data on file. Pfizer, 1997.



III Региональный научный форум Мать и дитя



Специализированная выставочная экспозиция медицинского оборудования и лекарственных препаратов для акушерства, гинекологии и неонатологии

30 ИЮНЯ–2 ИЮЛЯ, 2009 ГОДА

Место проведения:

Саратовская область, Марковский район, санаторий «Нива»

Организаторы форума:

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

Российское общество акушеров-гинекологов

Департамент здравоохранения Саратовской области

Саратовский государственный медицинский университет

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



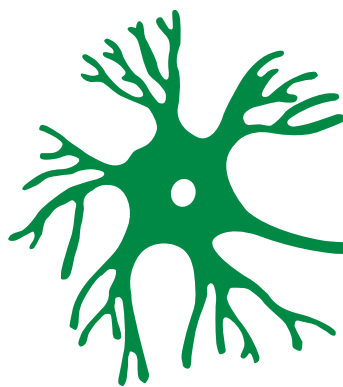
МЕДИ Экспо



Тел./Факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru; www.mother-child.ru



Церебролизин®

соединяет нейроны

Единственный препарат с эффектом естественного фактора роста нейронов, действующий комплексно при заболеваниях ЦНС любого генеза

**ОСНОВА
ЭФФЕКТИВНОЙ
ТЕРАПИИ**



Ebewe
PHARMA

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ

Представительство компании:
Россия, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 1
Телефон: (495) 933-87-02, факс: (495) 933-87-15
e-mail: info-ru@ebewe.com, www.ebewe.com

**Защита нейронов
от повреждающих факторов**

**Образование новых синаптических
связей, реорганизация работы
головного мозга**

**Активное образование нейронов
из клеток-предшественников**