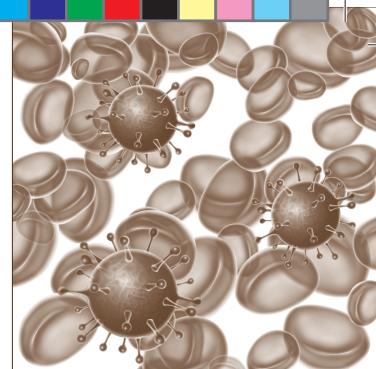


Антибиотикотерапия одной дозой: междисциплинарное исследование



Вильям Куратоло

Институт Бэйбери, Ниантик, Коннектикут, США

Азитромицин является уникальным антибиотиком, который имеет длительный период полувыведения (около 69 ч), что позволяет использовать его в режиме однократного дозирования, если свести к минимуму возможные желудочно-кишечные нежелательные побочные реакции, связанные с высокой дозой препарата. Проведен ряд исследований по клинической фармакологии азитромицина в дозе 2 г при пероральном приеме в режиме однократного дозирования. Исследования показали, что двенадцатиперстная кишка более чувствительна к действию азитромицина, чем илеоцекальная область; всасывание данного препарата в толстом кишечнике ограничено. Разработана новая лекарственная форма азитромицина с контролируемым высвобождением, предназначенная для преодоления отмеченных ограничений. Показано, что данная лекарственная форма обеспечивает приемлемое системное распределение препарата и его оптимальную переносимость. Новая форма препарата – Zmax® – порошок для приготовления суспензии для перорального применения. Она обладает двумя основными свойствами: 1) микро-

сферы 200 микрон с контролируемым высвобождением препарата по мере продвижения его по тонкому кишечнику; 2) подщелачивающие вещества, которые повышают pH желудка на период, равный примерно 20 мин, и снижают до минимума высвобождение препарата в желудке (растворимость которого высока при низком pH), для того чтобы минимизировать воздействие препарата на чувствительную двенадцатиперстную кишку. Назначение однократной высокой дозы азитромицина позволяет нагрузить мононуклеарные и полиморфно-ядерные лейкоциты, которые накапливают препарат и переносят его к очагу инфекции. Данное обстоятельство способствует обеспечению высокой концентрации препарата в раннем инфекционном периоде, когда бактериальная нагрузка максимальная, и позволяет эффективно подавить рост резистентных штаммов бактерий. Необходимо отметить, что принципиально новая лекарственная форма препарата для однократного применения обеспечивает 100% приверженность больного к лечению, что также способствует повышению эффективности лечения.

Ключевые слова:

приверженность к антибиотикотерапии, азитромицин, контролируемое высвобождение, таргетирование лейкоцитов, микросферы, режим однократного дозирования

Interdisciplinary science and the design of a single-dose antibiotic therapy

William Curatolo

The Bayberry Institute, Niantic, Connecticut, USA

Azithromycin is a unique antibiotic due to its serum half-life of 69 h. This half-life is long enough to permit administration of an entire course of therapy in a single dose, if the gastrointestinal (GI) side effects of such a high dose can be minimized. A series of exploratory clinical pharmacology studies were carried out to understand the site-specific absorption and toleration constraints involved in delivering a 2 g oral single-dose regimen. These studies demonstrated that (a) GI side effects were locally mediated in the GI tract, (b) the duodenum was more sensitive than the ileocecal region, and (c) colonic absorption was limited. A novel controlled release suspension dosage form was designed to meet these constraints, and was shown to deliver the desired systemic dose with acceptable toleration. This dosage form, Zmax®, is an oral powder-for-constitution which possesses

two major features: (a) 200 µm controlled release microspheres which release the drug as they transit down the small intestine, and (b) alkalizing agents which raise the pH of the gastric milieu for 20 min to minimize gastric release of the drug (which has high solubility at low pH), in order to minimize exposure of the drug to the sensitive duodenal region. The ability to provide a high single dose of azithromycin results in «front-loading» the mononuclear and polymorphonuclear leukocytes which concentrate the drug and carry it to sites of infection. This provides high drug concentrations early on at infection sites, when the bacterial burden is greatest, potentially improving efficacy and potentially overcoming resistant bacterial strains. Finally, this revolutionary single dose formulation gives 100% compliance, which maximizes the likelihood of therapeutic success.

Key words:

antibiotic compliance, azithromycin, controlled release, leukocyte targeting, microspheres, single dose therapy

Азитромицин – антибиотик азалидового ряда, обладающий широким спектром противомикробного действия, эффективный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий (рис. 1). Клинические показания к его назначению в дозе 2 г при приеме многих форм данного антибиотика широко освещены в литературе [1, 2]. Период полувыведения азитромицина равен 69 ч, что накладывает свой отпечаток на его распределение в тканях, период полувыведения из которых такой же длительный [3–5]. Препарат накапливается в высокой концентрации в фагоцитах, что обуславливает возможность подведения его непосредственно к очагам инфекции [6–9]. Учитывая особенности фармакокинетики азитромицина, удалось разработать общепризнанную и эффективную схему его перорального назначения. Так, при часто применяемом режиме дозирования азитромицин назначают в дозе 500 мг в 1-й день, затем по 500 мг на 2-е и 3-е сутки или со 2-го по 5-й день по 250 мг в день [10]. При негонококковом уретрите или цервиците, вызванном *Chlamydia trachomatis*, однократная доза 1 г является эффективной. Недавно одобренную для применения суспензию (Zmax®) с контролируемым высвобождением препарата, которой посвящен настоящий обзор, назначают в однократной дозе 2 г при различных показаниях.

По биофармацевтической классификации (Biopharmaceutics Classification System) азитромицин относится к препаратам III класса, которые можно назначать в однократной дозе, примерно равной 2,85 г. Он характеризуется удовлетворительной всасываемостью [абсолютная биодоступность этого препарата составляет ~37% (5)], расчетная максимально всасываемая доза – 3,4 г [11]. Высокая расчетная максимально всасываемая доза обусловлена хорошей растворимостью азитромицина.

Азитромицин является слабым основанием с высокой растворимостью, равной 440 мг/мл при pH 2,9; 310 мг/мл при pH 6,4; 5 мг/мл при pH 7,4 и 0,005 мг/мл при pH 10,3 [12]. Константа диссоциации pK_a , по данным литературы, соответствует значениям 9,16 и 9,37 [13].

Стабильность раствора азитромицина в значительной степени зависит от pH: 10% превращение азитромицина на декладинозу-азитромицин (ДКА) при pH 1,2 происходит

в течение 8 мин, в то время как при pH 4,2 – в течение 175 ч (рис. 1) [14]. Инкубация азитромицина с желудочным соком человека, имеющим pH 1,5 (или с кипяченым желудочным соком), вызывает разрушение азитромицина с периодом полураспада примерно 25 мин [15]. Инкубация с дуоденальным соком собаки (pH 6,0) или соком подвздошной кишки (pH 6,5) в течение 3 ч не вызывает разрушения азитромицина [15].

У обезьян *Macaca fascicularis*, которым была канюлирована воротная вена, всасывается ~64% принятого внутрь азитромицина, после первого прохождения – 46%, в результате биодоступность его составляет ~35% (16). У собак основной путь выведения азитромицина – с фекалиями, что обусловлено экскрецией с желчью и через кишечник [17]. Этот путь выведения подтверждается в экспериментах на крысах, которые показали, что азитромицин является субстратом для гликопротеина Р (PGP) и белка, ассоциированного с множественной лекарственной резистентностью 2 (Mrp2) [18]. Клетки CACO-2 аденокарциномы толстой кишки активно выводят азитромицин: базолатерально-апикальный ток его в 10 раз превосходит апикально-базолатеральный ток [19]. У человека назначение азитромицина в сочетании с ингибитором PGP нелфинавиром вызывало 2-кратную задержку выведения азитромицина, что подтверждает участие PGP в экскреции азитромицина [20]. У людей с илеостомой при внутривенном введении азитромицина препарат можно обнаружить в кишечном содержимом [21]. Азитромицин не подвергается существенному метаболизму цитохромом CYP3A4 [22].

Определение физиологических мишеней для лекарственной формы азитромицина с контролируемым высвобождением

Длительный период полувыведения азитромицина создает основу для возможности его однократного применения. При традиционном назначении режим дозирования был и остается следующим: 500 мг в 1-й день, в дальнейшем

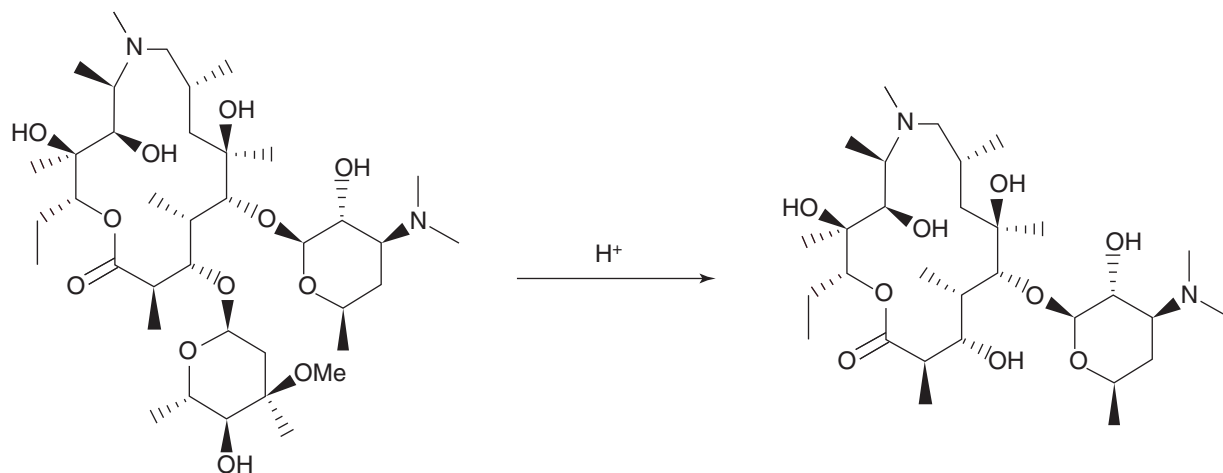


Рис. 1. Трансформация азитромицина в декладинозу-азитромицин

Таблица 1. Фармакокинетика азитромицина в дозе 2 г, назначаемой болюсно или дробно по 250 мг каждые 30 мин [29]

Лечение	AUC ₀₋₁₄₄ , мкг·ч/мл	C _{max} , мкг/мл	T _{max} , ч
Болюсно	18,8	1,69	1,3
В течение 4 ч	18,9	1,13	4,4

либо по 500 мг в день во 2-й и 3-й дни, либо по 250 мг со 2-го по 5-й дни терапии. При 5-дневном режиме дозирования (при назначении внутрь) у некоторых больных наблюдаются нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По результатам II и III фаз клинических исследований в общей сложности из 3995 больных у 9,6% возникли нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ, причем наиболее частыми были диарея (у 3,6% больных), тошнота (2,6%) и боли в животе (2,5%) [23]. В инструкции к препарату Zithromax® в капсулах отмечено, что частота перечисленных осложнений повышается с увеличением дозы препарата. Трудность разработки терапии однократной высокой дозой состоит в создании лекарственной формы с содержанием азитромицина 1,5–2 г. В связи с этим были проведены клинико-фармакологические исследования с целью выяснения возможности назначения высокодозной лекарственной формы с контролируемым высвобождением, а также изучения патогенеза нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ.

Разрушение препарата в желудке

При приеме капсул азитромицина на полный желудок биодоступность препарата оказывается ниже, чем при дозировании натощак [24, 25]. При приеме быстрорастворимых лекарственных форм азитромицина (таблетки, суспензия и саше) данное воздействие пищи не наблюдается [24–26]. Исследования механизма действия азитромицина показали, что препарат в капсулах подвергается отсроченной дезинтеграции при полном желудке, что приводит к его кислотному разрушению до ДКА, а также снижает биодоступность в сравнении с дозированием натощак [27, 28]. Таким образом, лекарственную форму азитромицина с контролируемым высвобождением нежелательно задерживать в желудке ввиду ее разрушения под воздействием кислого его содержимого и снижения в результате биодоступности.

Прием препарата в режиме дробного дозирования

Для определения возможности распределения приема 2 г азитромицина в течение 4 ч было выполнено пилотное исследование, основная цель которого состояла в выяснении биодоступности препарата при данном режиме дозирования [29, 30]. Вторичная цель состояла в выяснении влияния дробного режима дозирования на переносимость препарата. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании двойным слепым методом с параллельным контролем 3 группам практически здоровых пациентов натощак назначали:

- группа А: 8 капсул азитромицина по 250 мг одномоментно (болюсная группа);
- группа Б: 8 капсул по 250 мг, по 1 капсуле каждые 30 мин (группа с дробным режимом дозирования);
- группа В: капсулы с плацебо.

Все пациенты получали 8 капсул препарата или плацебо в нулевой момент времени и по капсуле препарата или плацебо каждые 30 мин в течение 3,5 ч. Образцы крови для анализа брали с интервалами в течение 240 ч.

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC₀₋₁₄₄) для групп А и В была почти одинаковой: 18,8 мкг·ч/мл при болюсном приеме препарата и 18,9 мкг·ч/мл при дробном дозировании (табл. 1). Значения C_{max} и T_{max} как и ожидалось, были соответственно ниже и выше в группе с дробным режимом дозирования. Данные результаты показали, что распределение дозы 2 г на 4 ч не приводит к недостаточному насыщению, связанному с действием на белки-переносчики или на метаболические ферменты при первом прохождении. Тем не менее, это исследование с дробными дозами является несовершенной моделью для прогнозирования особенностей всасывания при приеме лекарственной формы с контролируемым высвобождением препарата, так как вся доза, принятая дробно, оказывается в верхнем отделе ЖКТ, в отличие от ситуации, когда препарат высвобождается постепенно по мере продвижения по ЖКТ. Результаты изучения фармакокинетики показали, что короткий период дозирования препарата с контролируемым высвобождением необязательно приводит к снижению биодоступности. Перед приемом препарата и перед каждым взятием крови пациентов просили предоставить сведения о нежелательных побочных реакциях [29]. Больные оценивали данные эффекты по визуальной аналоговой шкале, имеющей градации от 0 до 10, где «0» соответствует отсутствию эффекта, а «10» – наибольшей интенсивности проявления симптома или наиболее тяжелому состоянию.

Данные, представленные в табл. 2, были проанализированы двумя способами. При первом способе определяли частоту побочных эффектов путем подсчета пациентов с оценкой более 1 балла и более 4 баллов в любое время после приема препарата. Оценка более 1 балла считалась реальной нежелательной побочной реакцией – легкой, умеренно выраженной или тяжелой. Оценка более 4 баллов считалась умеренно выраженной или тяжелой нежелательной побочной реакцией. При втором способе суммировали все баллы за 240 ч наблюдения для каждого пациента по конкретной нежелательной побочной реакции и выражали как среднюю кумулятивную оценку по визуальной аналоговой шкале MCVAS (Mean Cumulative Visual Analogue Score). Эта средняя оценка не соответствует баллам, присвоенным по 10-балльной визуальной аналоговой шкале, так как представляет собой сумму всех ненулевых оценок за период наблюдения. В табл. 2 представлены частота и средняя кумулятивная оценка по визуальной аналоговой

Таблица 2. Количественная оценка нежелательных побочных реакций азитромицина при его пероральном приеме [29]

Лечение	n	Тошнота			Регургитация			Спастические боли в животе		
		частота		MCVAS	частота		MCVAS	частота		MCVAS
		>1	>4		>1	>4		>1	>4	
Плацебо	16	0/16	0/16	0,25	0/16	0/16	0,06	0/16	1/16	1,19
Болюс 2 г	15	2/15	1/15	1,93	0/15	0/15	0,53	6/15	1/15	4,67
2 г за 4 ч	14	3/14	0/14	2,77	0/14	0/14	1,38	4/14	0/14	4,46

Под частотой имеется в виду количество пациентов с оценкой по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (VAS) >1 или >4 при наблюдении в течение 240 ч после приема препарата. Для получения среднего кумулятивного балла (MCVAS) оценки по VAS данные, полученные от всех пациентов по конкретному побочному эффекту, суммировали и делили на количество пациентов; n – количество пациентов.

Таблица 3. Фармакокинетика азитромицина после его введения внутривенно, внутрь, в двенадцатиперстную кишку и в область илеоцекального клапана в дозе 500 мг (n=11) [31]

Путь введения	AUC _{0-48 ч} , мкг·ч/мл	C _{max} , мкг/мл	T _{max} , ч	F
Внутривенный	8,14±1,77	2,82±0,51	0,8±0,2	-
Внутрь	3,58±1,22	0,347±0,095	1,9±0,9	0,438
В двенадцатиперстную кишку	4,02±0,96	0,842±0,328	1,2±1,1	0,499
В область илеоцекального клапана	3,04±1,46	0,407±0,426	0,7±0,5	0,367

Здесь и в табл. 4: F – абсолютная биодоступность.

шкале MCVAS для побочных эффектов, таких как тошнота, регургитация и спастические боли в животе. Регургитация не была предметом исследования ни в одной из 3 групп, получавших лечение. Что касается тошноты и спастических болей в животе, то при болюсном введении азитромицина (2 г) и дробном режиме дозирования в течение 4 ч балльная оценка оказалась примерно одинаковой и превышала оценку в группе, получавшей плацебо. Данные результаты показали, что режим дробного дозирования азитромицина не уменьшает частоту нежелательных побочных реакций и наряду с другими данными говорит о том, лекарственная форма с контролируемым высвобождением препарата при однократном введении высокой дозы также не уменьшает частоту нежелательных побочных реакций. Тем не менее, введение азитромицина в двенадцатиперстную кишку и в область илеоцекального клапана (описано далее в разделе «Переносимость препарата при введении его в двенадцатиперстную кишку и область илеоцекального клапана») показало, что двенадцатиперстная кишка является особенно уязвимым для азитромицина отделом кишечника. Поскольку азитромицин при дробном пероральном приеме длительно остается в двенадцатиперстной кишке (в данном случае в течение 4 ч), не удивительно, что дробное дозирование не сказалось положительно на нежелательных побочных реакциях.

Всасывание азитромицина в двенадцатиперстной кишке и в области илеоцекального клапана

В рандомизированном открытом перекрестном 4-этапном пилотном исследовании проведено сравнительное изучение фармакокинетики азитромицина, который вводили натошак в дозе 500 мг внутривенно, внутрь, а также в двенадцатиперстную кишку и в область илеоцекального клапана через зонд [31]. Были

выделены группы пациентов, получавших следующую терапию:

- группа А: 1 мг/мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенной инфузии в течение 1 ч;
- группа В: 2–250 мг азитромицина в капсулах внутрь;
- группа С: 10 мг/мл раствора в двенадцатиперстную кишку в течение 5 мин%;
- группа D: 10 мг/мл раствора в область илеоцекального клапана в течение 5 мин.

Образцы крови для исследования брали в течение 96 ч, на основании результатов анализов строили кривую зависимости концентрация–время и рассчитывали площадь AUC_{0-48 ч}. В табл. 3 приведены фармакокинетические параметры для 4 путей введения азитромицина. Биодоступность при пероральном приеме препарата (43,8%) была несколько выше типичных показателей. Биодоступность при введении азитромицина в двенадцатиперстную кишку оказалась более высокой (49,9%), чем при пероральном приеме, что, по-видимому, связано с тем, что препарат минует желудок, в котором из-за низкого pH азитромицин утрачивает стабильность [14]. Биодоступность при подведении препарата к илеоцекальному клапану составила 36,7%. Этот результат обнадеживает и указывает на то, что форма препарата с контролируемым высвобождением может хорошо всасываться в области илеоцекального клапана и, возможно, в самом начальном отрезке восходящей ободочной кишки при условии наличия в ней достаточного количества воды, чтобы препарат оставался в растворенном состоянии. В эксперименте на модели всасывания в восходящей ободочной кишке у собак азитромицин вводили на 30 см проксимальнее анального сфинктера, при этом биодоступность в сравнении с пероральным приемом препарата составила 8,7% [32]. Можно предположить, что и у человека препарат будет плохо всасываться в ободочной кишке.

Всасывание азитромицина в прямой кишке

Было выполнено рандомизированное открытое перекрестное пилотное исследование у 6 практически здоровых пациентов, которым внутривенно вводили 500 мг азитромицина в течение 60 мин и 500 мг (12,5 мл раствора в концентрации 40 мг/мл) в течение 5 мин ректально [33]. Площадь под кривой AUC_{0-last} составила 10,0 мкг·ч/мл и 0,31 мкг·ч/мл для внутривенного и ректального пути введения соответственно. Биодоступность азитромицина при ректальном введении оказалась очень низкой (около 3%). Низкая биодоступность препарата говорит о том, что на каком-то уровне всасывание азитромицина в толстой кишке резко снижается.

Переносимость азитромицина при введении его в двенадцатиперстную кишку и в область илеоцекального клапана

Для сравнения переносимости азитромицина при введении его в двенадцатиперстную кишку и в область илеоцекального клапана было выполнено рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование двойным слепым методом [29, 30]. Препарат вводили в высокой дозе (2 г) для повышения вероятности провоцирования побочных эффектов. Двум параллельным группам практически здоровых мужчин вводили азитромицин в дозе 2 г, растворенный в физиологическом растворе натрия хлорида, внутривенно или через назогастральный зонд. Доза при внутривенной инфузии составила 1 мг/мл в течение 1 ч. Инфузию в двенадцатиперстную кишку и в область илеоцекального клапана осуществляли в концентрации 40 мг/мл в течение 5 мин. У всех пациентов был налажен венозный доступ и установлен назогастральный зонд во время введения препарата. Когда азитромицин вводили через

назогастральный зонд, плацебо (физиологический раствор) вводили внутривенно, и наоборот.

Всасывание азитромицина в высокой дозе (2 г) в двенадцатиперстной кишке и в области илеоцекального клапана было умеренным, биодоступность составила 37% и соответствовала биодоступности при пероральном приеме более низких доз препарата (табл. 4). Частота побочных эффектов (тошноты, регургитации и спастических болей в животе) и показатели оценки по визуально-аналоговой шкале при введении азитромицина в область илеоцекального клапана были более низкими, чем после введения препарата в двенадцатиперстную кишку (табл. 5). Полученные данные показывают, что при введении высокой дозы препарата желудочно-кишечные побочные эффекты можно свести к минимуму, используя соответствующую лекарственную форму и дозу лекарственного вещества, при которых длительность нахождения препарата в двенадцатиперстной кишке будет минимальной, а большая часть препарата высвобождается в более дистальных отделах тонкой кишки. Вследствие этого задержка в желудке азитромицина с контролируемым высвобождением нежелательна. Полученные в этом исследовании данные поддерживают интерпретацию побочных эффектов при изучении режима дробного дозирования. Деление дозы 2 г на дробный прием в течение 4 ч не привело к снижению частоты побочных эффектов. По-видимому, это связано с тем, что и болюсное, и дробное введение препарата подвергает чувствительную к нему двенадцатиперстную кишку более длительной экспозиции высокой концентрации азитромицина и приводит к повышению суммарной дозы азитромицина в течение относительно короткого периода времени.

Исследование с повышением дозы азитромицина при внутривенном его введении

Для выяснения механизмов, посредством которых опосредуются местные и системные желудочно-кишечные

Таблица 4. Фармакокинетика раствора, содержащего 2 г азитромицина, при введении его в двенадцатиперстную кишку ($n=5$), илеоцекальный отдел кишечника ($n=6$) и внутривенно [29]

Путь введения	AUC_{0-96} , мкг·ч/мл	C_{max} , мкг/мл	T_{max} , ч	F
Внутривенный	38,7±6,7	10,44±1,38	0,82±0,26	–
В двенадцатиперстную кишку	17,0±3,9	3,24±1,76	0,3±0,7	0,439
В илеоцекальную область	14,5±7,0	0,77±0,25	1,39±1,42	0,375

Таблица 5. Количественная оценка нежелательных побочных реакций азитромицина, введенного через зонд в двенадцатиперстную кишку и в илеоцекальную область [29]

Путь введения	n	Тошнота			Регургитация			Спастические боли в животе		
		частота		MCVAS	частота		MCVAS	частота		MCVAS
		>1	>4		>1	>4		>1	>4	
В двенадцатиперстную кишку	5	2/5	1/5	11,6	3/5	0/5	7,2	5/5	0/5	13,2
В илеоцекальную область	6	2/6	0/6	2,0	0/6	0/6	0	2/6	0/6	3,3

В столбце «Частота» указано количество пациентов, оценка у которых составила более 1 или более 4 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале при определении в различные сроки в течение 96-часового периода. Для получения среднего кумулятивного балла (MCVAS) оценки по VAS данные, полученные от всех пациентов по конкретному побочному эффекту, суммировали и делили на количество пациентов, n – количество пациентов.

Таблица 6. Фармакокинетика азитромицина при 2-часовой внутривенной инфузии в дозе 1 г (n=6), 2 г (n=6) и 4 г (n=5) [4, 29]

Вводимая внутривенно доза, г	AUC _{0–пф} , мкг·ч/мл	C _{max} , мкг/мл	T _{max}
1,0	23±4	3,11±0,38	1,9
2,0	46±9	6,84±2,00	1,8
4,0	82±15	9,91±0,73	1,05

Таблица 7. Количественная оценка нежелательных побочных реакций азитромицина при внутривенном его введении [29] конкретной нежелательной побочной реакции

Доза, вводимая внутривенно (эквивалент пероральной дозы)	n	Тошнота			Регургитация			Спастические боли в животе		
		частота		MCVAS	частота		MCVAS	частота		MCVAS
		>1	>4		>1	>4		>1	>4	
0 г (0 г)	5	1/5	0/5	3,2	0/5	0/5	2,6	1/5	0/5	3,4
1 г (2,7 г)	6	0/5	0/5	0	0/5	0/5	0	0/5	0/5	0,5
2 г (5,4 г)	6	4/6	2/6	13,2	1/6	0/6	0,5	1/6	1/6	3,8
4 г (10,8 г)	5	3/5	2/5	10,6	1/5	1/5	3,8	4/5	2/5	11,8

В столбце «Частота» приведено количество пациентов, у которых оценка составила более 1 или более 4 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале при определении в различные сроки в течение 240-часового периода. Для получения среднего кумулятивного балла (MCVAS) оценки по VAS данные, полученные от всех пациентов по конкретной нежелательной побочной реакции, суммировали и делили на количество пациентов; n – количество пациентов.

побочные эффекты азитромицина, было проведено параллельное пилотное исследование. Четырём группам здоровых лиц была выполнена 2-часовая внутривенная инфузия раствора азитромицина, содержащего соответственно 0, 1, 2 или 4 г препарата [4, 29, 30]. Поскольку биодоступность азитромицина при приеме внутрь составляет около 37%, то указанное его количество, введенное внутривенно, было эквивалентно соответственно 2,7; 5,4 и 10,8 г лекарственного вещества, принятого внутрь. Площадь под кривой концентрация–время и значение C_{max} были более чем в 2 раза больше эквивалентных пероральных доз азитромицина (табл. 6). Частота побочных эффектов и оценка по визуально-аналоговой шкале показали, что указанные дозы препарата, вводимые внутривенно, переносятся хорошо (табл. 7). В частности, исследование воздействия препарата, вводимого внутривенно в дозе 1 г (которая эквивалентна пероральной дозе 2,7 г), не дало существенной информации для выяснения причин побочных эффектов. Сравнение балльной оценки при внутривенном введении 1 г азитромицина (дозы, эквивалентной 2,7 г препарата при приеме внутрь) с показателями, полученными при дуоденальном введении 2 г азитромицина показало, что внутривенная доза сравнительно безопасна и не вызывает существенных желудочно-кишечных побочных эффектов (табл. 5). При внутривенном введении 2 г азитромицина побочные эффекты со стороны ЖКТ также сравнительно редки, несмотря на то что данная доза эквивалентна уже 5,4 г азитромицина для перорального приема. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ, развивающиеся при приеме азитромицина, опосредуются не системным, а его местным действием. При внутривенном введении очень большой дозы азитромицина (4 г), которая эквивалентна 10,8 г препарата, принимаемого внутрь, нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ наблюдаются чаще (табл. 7). Возможно, это связано с некоторым системным механизмом их возникновения в процессе

терапии данным лекарственным препаратом. Однако в одном исследовании, выполненном на больных с илеостомой, 13% от введенного внутривенно азитромицина в дозе 500 г было обнаружено в содержимом кишечника, выводимом через илеостому. Данный факт может свидетельствовать о том, что азитромицин, вводимый внутривенно, отчасти выводится с желчью и/или трансинтестинально. Выявленная особенность препарата, возможно, также играет роль в возникновении желудочно-кишечных побочных эффектов при введении его в дозе 4 г.

У 1 пациента, получавшего плацебо, имелись жалобы, свидетельствующие о развитии нежелательной побочной реакции (табл. 7). Данный факт еще раз подчеркивает целесообразность проведения таких небольших исследований, но при этом указывает на необходимость оценки полученных результатов в контексте других исследований.

Обобщение результатов доклинических и клинических исследований

Результаты рассмотренных выше исследований имели важное значение для разработки лекарственных форм азитромицина с контролируемым высвобождением. Эти исследования показали:

- желудочно-кишечные нежелательные побочные реакции азитромицина обусловлены его местным воздействием на стенку кишечника;
- нежелательные побочные реакции азитромицина более выражены при воздействии препарата на двенадцатиперстную кишку, чем на кишечник в области илеоцекального клапана;
- при введении азитромицина в дозе до 2 г препарат хорошо всасывается на всем протяжении кишечника до начального отдела толстой кишки, однако в толстой кишке его всасывание существенно снижается;

- пролонгация нахождения в желудке принятого внутрь азитромицина, по-видимому, приводит к снижению биодоступности препарата ввиду его деградации до ДКА под воздействием кислого содержимого желудка и появлению желудочно-кишечных побочных эффектов, обусловленных повышенной чувствительностью двенадцатиперстной кишки к продуктам распада азитромицина.

При разработке лекарственных форм азитромицина необходимо учитывать физиологические и другие особенности, которые имеют значение в клинической практике. При разработке лекарственной формы препарата необходимо его гранулирование, которое даст возможность контролируемого высвобождения препарата. В то же время нецелесообразно помещать эти гранулы в капсулу или таблетку ввиду большой дозировки. Логичным представляется создание препарата в виде порошка из гранул с контролируемым высвобождением, который можно запить водой или каким-либо напитком. Суспензия должна содержать гранулы диаметром менее 300 мкм, для того чтобы свести к минимуму ощущение песка во рту. К тому же азитромицин очень горький. Азитромицин немедленного высвобождения в детской дозировке (суспензия для приема внутрь) содержит фосфат натрия для повышения значения pH примерно до 10, при котором растворимость азитромицина невысока и восприятие его на вкус минимально. Кроме того, суспензия азитромицина немедленного высвобождения для педиатрической практики содержит также сахарозу и вещества, корректирующие вкус и запах лекарственного препарата [34].

Лекарственная форма азитромицина с контролируемым высвобождением

Лекарственная форма азитромицина с контролируемым высвобождением изначально была выполнена в виде прессованных сферических гранул и не соответствовала описанным выше требованиям к препарату (Cugatolo, LeMott и Korsmeyer – неопубликованные данные). За этим последовало сотрудничество между фирмой-изготовителем и исследовательской компанией, поставляющей лекарственные препараты, которое привело к созданию новой лекарственной формы [35]. Новая лекарственная форма азитромицина представляет суспензию, состоящую из микросфер диаметром около 200 микрон, с контролируемым высвобождением препарата, содержащую подщелачивающие вещества, которые временно повышают pH желудочного сока, сводя к минимуму высвобождение препарата в верхних отделах ЖКТ.

Микросферы с контролируемым высвобождением азитромицина

Сферические микросферы с контролируемым высвобождением препарата были созданы в процессе плавления и последующего охлаждения (melt-congeal process)

[36] (схема процесса схематически показана на рис. 2) [35]. Материалом матрицы для гранул послужил нерастворимый в воде триглицерид – глицерил бегенат, который при температуре тела имеет твердую консистенцию. Гранулярная лекарственная форма содержала также водорастворимый полимер поллоксамер 407 в качестве порообразователя. Смесь дигидрата азитромицина, глицерил бегената и поллоксамера 407 заполняли нагретый пресс для образования суспензии кристаллического препарата в расплавленном глицерил бегенате и поллоксамере, которую затем подавали на вращающийся диск. В результате суспензия превращалась в капельки, образующие мелкие гранулы, размеры которых уменьшались при быстром охлаждении [37]. Для поддержания микросфер азитромицина дигидрата в кристаллическом состоянии после долгих экспериментов в процесс производства были включены 2 этапа. Во-первых, при выполнении горячего прессования добавляли воду, чтобы не допустить потери воды из кристаллического дигидрата азитромицина [38]. Во-вторых, после приготовления микросферы отжигали путем хранения в течение 5 дней в горячей среде с контролируемой влажностью [39]. Рентгеноструктурный анализ порошка готовых гранул показал, что лекарство сохранило свою форму в виде кристаллического дигидрата азитромицина. Сохранение кристаллической формы дигидрата весьма желательно ввиду ее хорошей химической стабильности.

Высвобождение лекарственного вещества, обладающего такой высокой растворимостью, как у азитромицина, из столь мелких гранул (~200 мкм) должно происходить очень быстро, и нужно было изучить взаимодействие порообразователя и pH среды, в которой он растворяется. На рис. 3 показано растворение микросфер, содержащих 3 разных уровня порозигена поллоксамера при pH 6,0 [35]. Видно, что скорость высвобождения азитромицина высокая, причем она увеличивается с повышением содержания поллоксамера. Поскольку растворимость азитромицина зависит от pH, было изучено влияние pH среды.

На рис. 4 представлена зависимость высвобождения *in vitro* азитромицина из микросфер, содержащих 4% поллоксамера, от pH [35]. Высвобождение препарата из столь мелких микросфер вариабельно при прохождении их через ЖКТ, pH которого меняется. Данное высвобождение особенно интенсивно происходит при pH ≤ 6. Как было описано выше, азитромицин обладает высокой растворимостью при низких и умеренных значениях pH. Препарат плохо растворим при высоких значениях pH. На рис. 5 представлен предположительный механизм высвобождения препарата, включающий растворение азитромицина и прохождение его через узкие пути, которые образуются по мере растворения и выхода водорастворимого поллоксамер полимера [35]. Глицерил бегенат не растворим в воде, не плавится и не разводится при температуре 37 °С.

При растворении в среде с pH 7,5 скорость вращения лопастной мешалки через 180 мин была увеличена до 150 об/мин [35]

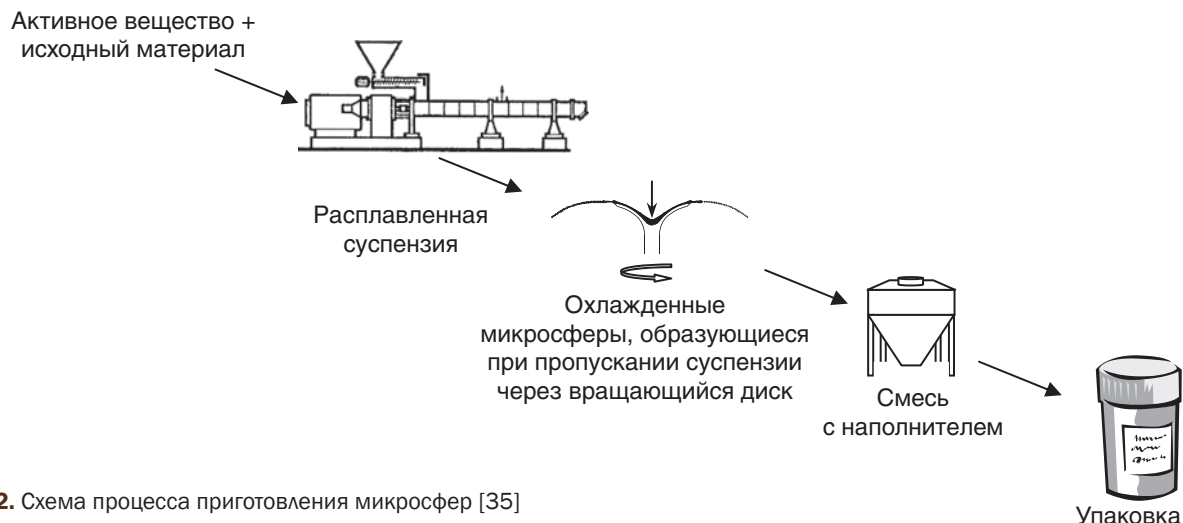


Рис. 2. Схема процесса приготовления микросфер [35]

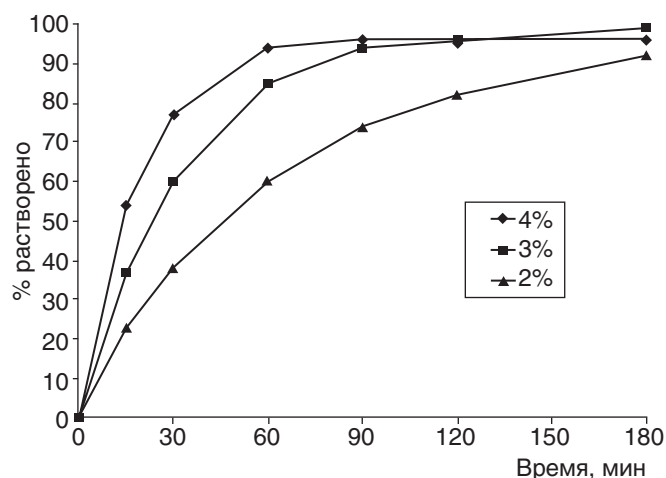


Рис. 3. Сравнительный профиль перехода азитромицина в раствор из микросфер, содержащих 2, 3 и 4% полоксамера, в зависимости от pH среды; при pH среды 7,5 (условия растворения: USP-2, 50 об/мин, 900 мл фосфатного буфера, pH ~6,0) [35]

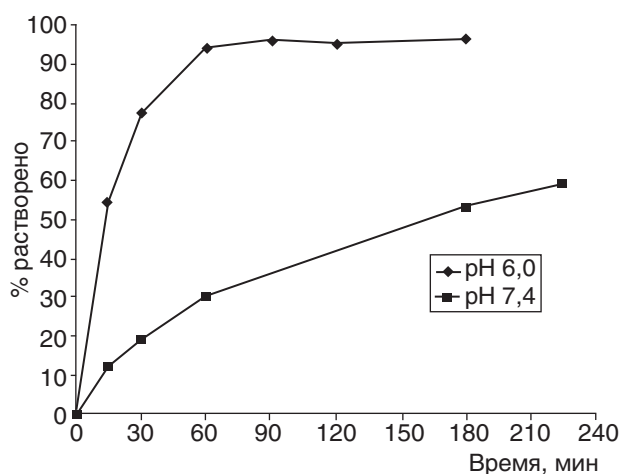


Рис. 4. Сравнение профилей растворимости микросфер азитромицина, содержащих 4% полоксамер, как функция от pH среды, в которой происходит растворение

Подщелачивающие вещества, применяемые для производства азитромицина с контролируемым высвобождением

Азитромициновые микросферы с контролируемым высвобождением смешивали с подщелачивающими веществами для предупреждения высвобождения азитромицина из микросфер при попадании в водную среду и быстрого высвобождения препарата при низком pH желудочного содержимого. Для определения вида и количества ощелачивающих веществ, которые можно использовать для повышения pH желудочной среды к соляной кислоте *in vitro* добавляли различные подщелачивающие вещества и их смеси [12]. На основании полученных данных выполнено исследование по влиянию подщелачивающих веществ на pH желудочного сока человека [12].

Восемнадцать практически здоровых добровольцев были разделены на 3 группы ($n=6$), каждая из них получила 2 подщелачивающие лекарственные формы и плацебо. Проведено 3 открытых рандомизированных перекрестных 3-этапных исследования [12]. Между назначением лекарственных форм выдерживали период вымывания, равный по меньшей мере 1 дню. Каждому добровольцу примерно за 30 мин до введения лекарственной формы в желудок вводили pH-зонд и измеряли исходный уровень pH. Проведено исследование 6 лекарственных веществ (табл. 8). В течение 2 ч после введения лекарственной формы у исследуемого непрерывно регистрировали уровень pH в положении сидя. Все лекарственные формы (за исключением лекарственной формы 1) повышали уровень pH желудочного сока в среднем до 6 и более и поддерживали его на высоком уровне примерно в течение 20 мин. На рис. 6 представлены типичные кривые pH для тринатрийфосфат/магнийгидроксидной лекарственной формы у 6 добровольцев [35]. Таким образом, исследуемые подщелачивающие вещества показали способность повышать уровень pH желудочного сока на период, необходимый для сведения к минимуму высвобождения азитромицина из микросфер. Микросферы затем попадают из пустого желудка в двенадцатиперстную кишку (pH которой равен 6,5), которая имеет полупериод эвакуации содержимого около 8 мин [40].

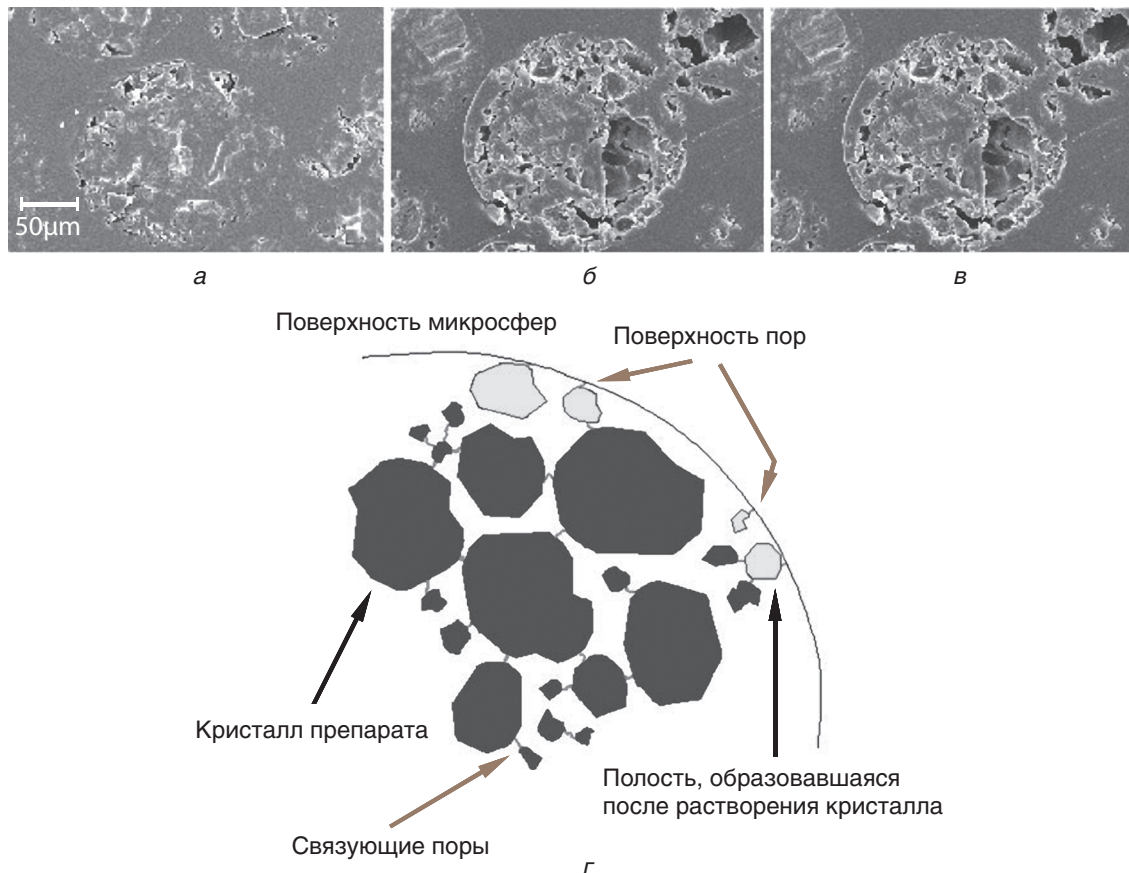


Рис. 5. Сечение микросфер через 5 мин нахождения в воде (а), 30 мин нахождения в воде (б), 60 мин нахождения в воде (в). Схематическое изображение более крупных пор, соответствующих занятым азитромицином участкам и взаимосвязанным участкам, занятым поллоксамером (г) [35]

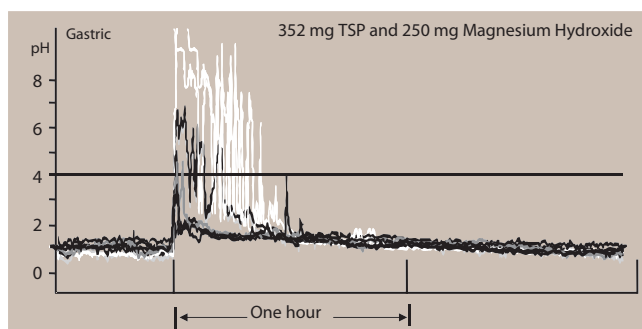


Рис. 6. Кривые pH желудочного содержимого у исследуемых, в желудок которых было введено 352 мг тринатрийфосфата (ТНФ) и 250 мг магния гидроксида. Продемонстрировано повышение уровня pH в течение 20 мин [12, 35]

Таблица 8. Протестированные подщелачивающие вещества [12]

Лекарственная форма	Подщелачивающее вещество
1	176 мг безводного ТНФ
2	352 мг безводного ТНФ
3	352 мг безводного ТНФ + 500 мг кальция карбоната
4	352 мг безводного ТНФ + 250 мг гидроксида магния
5	352 мг безводного ТНФ + 500 мг трометамин (трис-буфер)
6	352 мг безводного ТНФ + 1000 мг трометамин (трис-буфер)
Плацебо	Вода

ТНФ – тринатрийфосфат.

Последняя лекарственная форма азитромицина в микросферах Zmax®

В ряде клинических испытаний была изучена зависимость биодоступности и переносимости лекарственных форм от их характеристик. Исследованы лекарственные формы азитромицина в виде микросфер с контролируемым высвобождением, а также с добавлением подщелачивающих

веществ, включенных в различных количествах. Так, выполнена фармакокинетическая оценка микросфер, содержащих 4% поллоксамер порозигена (относительно высокое содержание), вместе с 352 мг тринатрийфосфата в качестве подщелачивающего вещества [12]. Для данной лекарственной формы не отмечено задержки в нарастании уровня азитромицина в сравнении с таблетками азитромицина с немедленным высвобождением. Изучаемая форма лекарственного препарата не уменьшала частоту развития

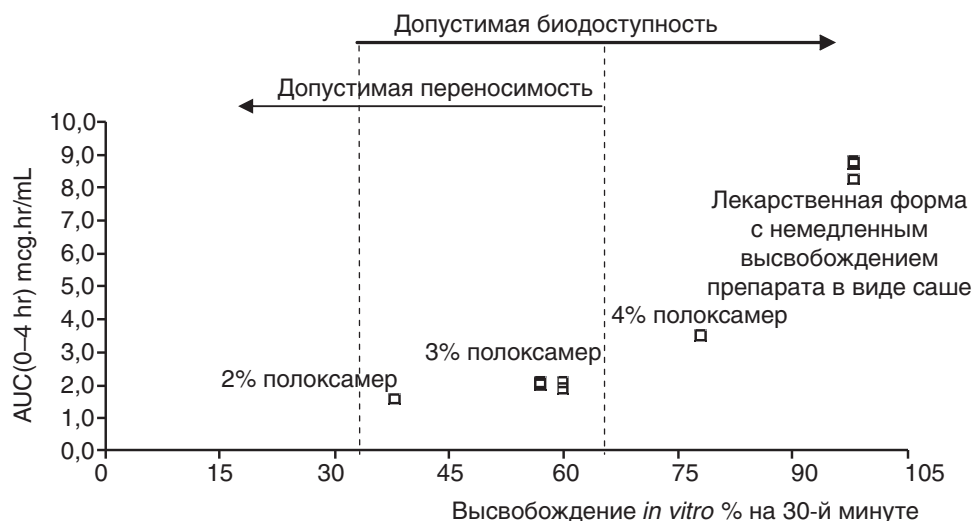


Рис. 7. Связь между AUC_{0-4 ч}, рассчитанной для высвобождения азитромицина *in vivo* и из микросфер *in vitro*, содержащих 2, 3 и 4% полоксамера (порозиген), в сравнении с саше, содержащими лекарственную форму азитромицина немедленного высвобождения [35]

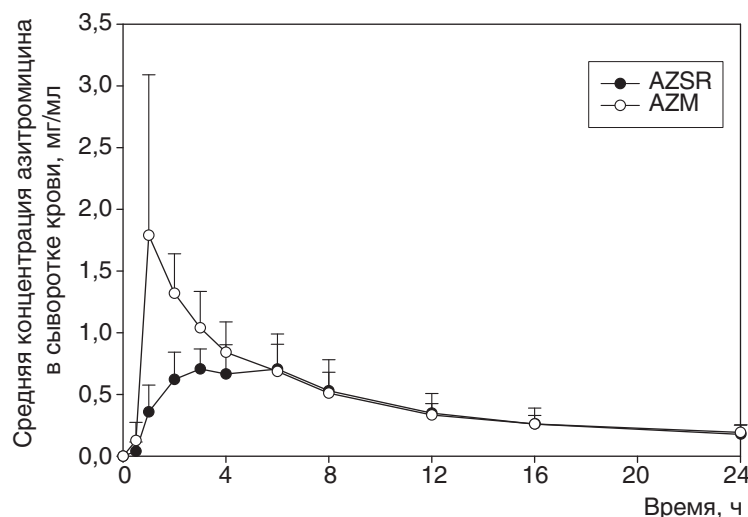


Рис. 8. Фармакокинетические профили при однократном приеме лекарственной формы (в дозе 2 г), содержащей микросферы с контролируемым высвобождением препарата (AZSR), 3% полоксамера порозигена, ТНФ и магния гидроксид в качестве подщелачивающих веществ [41]

Препараты сравнения: 2 коммерческие формы саше, содержащие 1 г азитромицина немедленного высвобождения (AZM). Вертикальные отрезки выражают среднее квадратическое отклонение; n=16.

побочных эффектов (диарея, тошнота, рвота) и не имела каких-либо преимуществ.

Было выполнено и другое фармакокинетическое исследование с микросферами, содержащими меньше полоксамера [2 и 3%], которые вводили с 352 мг тринатрийфосфатом (ТНФ) и в одной серии исследований с дополнительным введением 250 мг магния гидроксида [12]. В сравнении с азитромицином немедленного высвобождения в форме саше (контрольная лекарственная форма) изучаемые формы имели более низкую C_{max} , более длительный T_{max} и приемлемую относительную биодоступность (73–89%). Все 3 исследуемые лекарственные формы показали значительное уменьшение частоты развития побочных эффектов (тошноты и рвоты), но не оказывали влияния на частоты появления диареи.

Полученные в результате проведенных фармакокинетических исследований данные о содержании порозигена представлены на рис. 7 [35]. Микросферы, содержащие 3% полоксамер порозигена, по-видимому, были лучшим выбором для достижения воспроизводимой биодоступности и переносимости.

Таблица 9. Частота развития нежелательных побочных реакций при назначении 2 г азитромицина в лекарственной форме в виде микросфер с контролируемым высвобождением препарата (AZSM) в сравнении с саше, содержащим 2 г лекарственной формы, с немедленным высвобождением препарата (AZM) [41].

Нежелательные побочные реакции	Частота	
	AZM*	AZSM**
Боли в животе	35/108	38/106
Диарея	30/108	19/106
Тошнота	59/108	18/106
Рвота	28/108	4/106

* n – 108; ** n – 106.

На основании данных исследований была выбрана лекарственная форма для всестороннего изучения фармакокинетики и профиля побочных эффектов. Лекарственная форма состояла из микросфер глицерил бегената, содержащих азитромицина дигидрат и 3% полоксамер порозигена, смешанных с ошелачивающими веществами ТНФ и магний гидроксидом, а также содержала сахар, суспендирующие вещества и вещества, корригирующее вкус и запах лекарственного средства. На рис. 8 представлены фармакокинетические профили лекарственных форм в виде микросфер с контролируемым высвобождением и саше с немедленным высвобождением препарата [41]. Ранний пик концентрации азитромицина в сыворотке крови снижен ввиду его контролируемого высвобождения. Площадь под кривой $AUC_{0-96\text{ ч}}$ концентрация–время и C_{max} для микросфер была равна 82,8% и 43,2% значений, полученных при приеме лекарственной формы с немедленным высвобождением (саше) [41]. Относительная биодоступность (82%) может свидетельствовать о том, что при дозе лекарственной формы с контролируемым высвобождением препарата 2 г можно эффективно доставить по меньшей мере 1,5 г азитромицина для достижения эффекта, получаемого при использовании схемы с многодневным приемом препарата.

Выполнено исследование по изучению частоты развития нежелательных побочных реакций, в котором проводилось сравнение лекарственной формы в виде микросфер азитромицина с контролируемым высвобождением и формы азитромицина в виде саше с немедленным высвобождением препарата. Каждая группа состояла приблизительно из 100 пациентов [41]. Частота развития тошноты и рвоты при использовании в терапии формы в виде микросфер оказалась достоверно ниже ($p < 0,0001$) (табл. 9). Частота появления диареи у этой группы пациентов была ниже ($p = 0,04$). Частота появления болей в животе в обеих группах больных была примерно одинаковой. Проведенные исследования показали, что суспензия, содержащая микросферы диаметром около 200 микрон, 3% полоксамер и подщелачивающие вещества (ТНФ и гидроксид магния), удовлетворяет физиологическим и клиническим требованиям для доставки однократной высокой дозы азитромицина.

Эффективность лечения однократной дозой азитромицина

Эффективность лечения лекарственной формой азитромицина, содержащей микросферы с контролируемым высвобождением, была изучена в III фазе нескольких клинических исследований. В одном из сравнительных исследований, проведенном с участием взрослых пациентов с внебольничной пневмонией легкой или средней степени тяжести, однократная доза микросфер азитромицина 2 г оказалась такой же эффективной, как и 7-дневный курс лечения левофлоксацином [42]. В другом исследовании, посвященном лечению внебольничной пневмонии, терапия с использованием азитромицина в виде микросфер в дозе

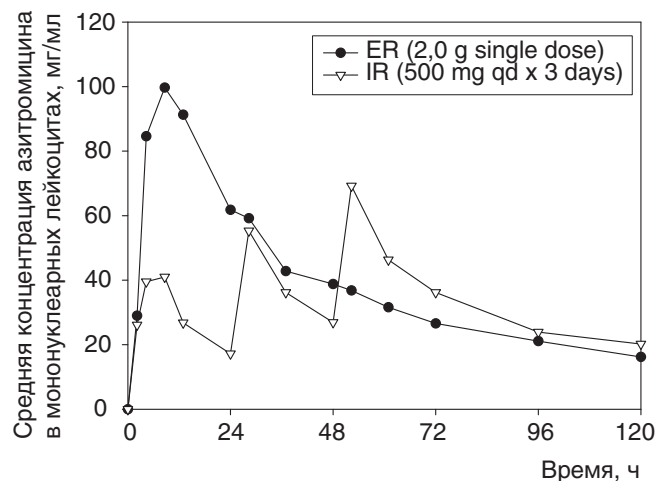


Рис. 9. Средняя концентрация азитромицина в мононуклеарных лейкоцитах и ее динамика при однократном приеме высокой дозы азитромицина в виде микросфер с контролируемым высвобождением препарата (ER) и при 3-дневном приеме (по 500 мг ежедневно, IR) практически здоровыми добровольцами ($n=12$ в каждой группе) [47]

2 г была настолько же эффективной и хорошо переносилась больными в сравнении с использованием кларитромицина длительного высвобождения при 7-дневном курсе лечения [43]. При лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) однократное назначение азитромицина было таким же эффективным, как и 7-дневный курс терапии левофлоксацином [44]. Изучению эффективности применения микросфер азитромицина при инфекциях дыхательных путей посвящены обзорные статьи [45, 46]. Препарат азитромицина в виде микросфер под названием Zmax® одобрен в США и многих других странах, в настоящее время проходят клинические исследования, посвященные изучению его эффективности при других заболеваниях.

Обсуждение

Лекарственная форма азитромицина в виде микросфер с контролируемым высвобождением препарата (Zmax®) разработана с учетом результатов, полученных при проведении исследований по изучению всасывания азитромицина в различных отделах ЖКТ и его переносимости, а также с учетом применения новых технологий для создания лекарственных форм, которые удовлетворяли бы современным клиническим потребностям. Интересно проанализировать потенциальные клинические преимущества однократного назначения антибиотика, хотя некоторые из этих преимуществ пока не доказаны с помощью статистического анализа. В самом начале исследований было установлено, что концентрация азитромицина в тканях значительно превосходит концентрацию в сыворотке крови [5]. В то же время азитромицин накапливается

в фагоцитах, которые, как «троянский конь», переносят препарат к очагам инфекции [6–9]. Недавно было проведено исследование на 24 практически здоровых взрослых добровольцах, целью которого было выяснение возможностей азитромицина в виде микросфер, который применялся однократно в дозе 2 г, нагружать лейкоциты в сравнении с традиционным введением препарата в дозе 500 мг на 1, 2 и 3-й дни лечения [47]. При 2 вышеописанных методах лечения в мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитах азитромицина было соответственно в 300 и 600 раз больше, чем в сыворотке крови. Примечательно, что в первый день площадь под кривой концентрация–время ($AUC_{0-24 ч}$) в мононуклеарных лейкоцитах была в 3 раза выше при однократном приеме азитромицина в микросферах, чем при традиционном 3-дневном способе назначения (рис. 9). При определении концентрации азитромицина в полиморфно-ядерных лейкоцитах были получены аналогичные результаты. Таким образом, однократное назначение высокой дозы азитромицина позволяет максимально повысить концентрацию препарата в очаге инфекции в самом начале лечения, когда бактериальная нагрузка особенно высока. Преимущество однократного назначения высокой дозы подкрепляется доклиническими исследованиями, в которых мышам и песчанкам вводили однократную высокую дозу азитромицина в 1-й день лечения и сравнивали результаты с введением дробной дозы, вводимой в течение 2 или 3 дней [48]. У мышей действие препарата изучали на моделях пневмонии, острого пневмонита и инфекции мягких тканей бедра на фоне нейтропении, у песчанок – на модели острого среднего отита, вызванного *Haemophilus influenzae*. В экспериментах на мышах однократная пероральная высокая доза азитромицина позволила достичь более высокой выживаемости и купировать бактериальную инфекцию. В экспериментах на песчанках азитромицин, назначаемый однократно в высокой дозе, купировал воспалительный процесс в среднем ухе, воздействуя на *Haemophilus influenzae*. Данный эффект достигали в более ранние сроки, чем при введении препарата дробными дозами в течение нескольких дней. Недавно был опубликован обзор, посвященный биологическим аспектам метода однократного введения высокой дозы азитромицина и возможному практическому значению проводимой терапии [49].

Высказано также предположение о том, что однократное назначение высокой дозы азитромицина, возможно, более эффективно также в отношении бактерий, резистентных к обычным дозам этого антибиотика. Однако данное предположение пока не подтверждено в клинических исследованиях у людей. Необходимо проведение клинических исследований с участием пациентов, резистентных к азитромицину.

Наиболее очевидное преимущество однократного назначения высокой дозы азитромицина состоит в том, что данный вид терапии обеспечивает 100% приверженность больных к лечению. Обычно приверженность к лечению антибиотиками колеблется от 13 до 93% [50, 51] и составляет при 1-, 2- и 3-кратном приеме в день соответственно 80, 69 и 38% [52]. Соблюдать режим приема лекарств особенно

проблематично при лечении детей. По данным одного из исследований, половина амбулаторных больных прекратила 10-дневный курс терапии препаратами пенициллина для перорального приема на 3-й день [53]. Несмотря на то что инфекция у некоторых некомплайентных больных разрешилась, показатель излечения у приверженных к лечению больных был значительно выше [52]. Кроме того, недостаточная комплайентность способствует появлению резистентных штаммов бактерий. Использование схемы лечения с однократным назначением высокой дозы азитромицина в микросферах особенно ценно в лечебных учреждениях, финансируемых из благотворительных фондов, где препарат назначают пациентам, значительная часть которых не осознает важность строгого соблюдения предписанной схемы терапии.

В заключение необходимо сказать, что исследования в области клинической фармакологии, устанавливающие ограничения для дозирования препаратов с контролируемым высвобождением, были особо ценными применительно к азитромицину. Интересно выяснить возможности распространения полученных результатов на более широкий круг препаратов. Например, изучение дробного режима дозирования может ответить на вопрос: снизится ли биодоступность препарата с длительным высвобождением при недостаточном насыщении, связанным с эффектом первого прохождения. Исследования с подведением препарата в тот или иной отдел ЖКТ с помощью зонда также могут оказаться полезными при применении других препаратов. Поскольку некоторые данные могут быть получены при дозировании прототипа лекарственной формы с контролируемым высвобождением препарата с меняющейся длительностью доставки, подход с введением препарата через зонд позволяет получить чистые заключения по фармакокинетике. Исследование с использованием модели колоноскопии у собак также ценно [28]. Важным моментом является составление аналитических обзоров по недавно проведенным исследованиям фармакокинетики препаратов с введением их в ЖКТ с использованием зонда [54].

Исследование частоты развития побочных эффектов, возникающих при введении лекарственных препаратов с помощью зонда в тот или иной отдел ЖКТ, и использование для их оценки визуальной аналоговой шкалы может найти свое применение в клинической практике. Учитывая тот факт, что азитромицин в антральном отделе желудка связывается с рецептором мотилина можно предположить, что развитие нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ фармакологически опосредованно со стенкой желудка или кишечника [55]. Макролиды (кларитромицин и эритромицин) также связываются с рецептором мотилина [55] и влияют на моторику ЖКТ [56, 57]. Однако рецептор мотилина экспрессируется во всех отделах ЖКТ [58, 59], и пока неизвестно, связана ли чувствительность того или иного отдела ЖКТ к азитромицину с плотностью рецепторов мотилина. В пилотных клинических исследованиях на небольших группах пациентов плейотропные эффекты

лекарственных средств, нежелательные побочные реакции которых не обусловлены их фармакологическими свойствами, могут затруднить интерпретацию самих изучаемых побочных эффектов. Исследование с внутривенным введением азитромицина оказалось особенно ценным для демонстрации роли местного воздействия препарата в возникновении желудочно-кишечных побочных эффектов. Внутривенный путь введения лекарственного препарата более ценен, когда возникает подозрение, что развитие нежелательных побочных реакций обусловлено местным воздействием азитромицина. В подобных случаях необходимо менять лекарственную форму препарата. Если побочные эффекты опосредованы системными факторами, то исследования с внутривенным введением препарата позволят выяснить, зависят ли побочные эффекты от темпов всасывания, C_{max} или AUC.

Отметим также, что каждый случай имеет свои особенности и задача состоит в том, чтобы с помощью научно

обоснованного подхода выяснить физиологические и клинические ограничения, которые необходимо преодолеть для достижения оптимальной схемы дозирования препарата.

БЛАГОДАРНОСТИ

Написанию данного обзора во многом способствовали дискуссии с авторами некоторых из цитированных здесь работ, в частности Julian Lo, Timothy Hagen, Scott Herbig, Richard Korsmeyer, Steven LeMott, George Foulds, Ping Liu, Richa Chandra, David Luke, Hylar Friedman, Avinash Thombre, Michael Dunne, Jeanne Breen; Leah Appel, Joshua Shockey, David Lyon, Dwayne Friesen, Scott McCray, Rod Ray, Marshall Crew. Автор выражает признательность Dwayne Friesen, Scott McCray, George Foulds и Richard Korsmeyer за критические замечания при прочтении рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Куратоло Вильям (Curatolo William) – доктор медицины, директор Института Бэйбери (Ниантик, Коннектикут, США)
E-mail: williamcuratolo@bayberryinstitute.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Retsema J., Girard A., Schelkly W. et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – Vol. 31. – P. 1939–1947.
2. Neu H. Clinical microbiology of azithromycin // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91, suppl. 3A. – P. 12S–18S.
3. Gardner M., Ronfeld R. Interpretation and characterization of the pharmacokinetics of azithromycin in man // Program and Abstracts of the Eighth Mediterranean Congress of Chemotherapy. – Athens, 1992. – Abstract 407. – P. 302.
4. Luke D., Foulds G., Cohen S., Levy B. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40. – P. 2577–2581.
5. Foulds G., Shepard R., Johnson R. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1990. – Vol. 25, suppl. A. – P. 73–82.
6. Gladue R., Bright G., Isaacson R., Newborg M. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1989. – Vol. 33. – P. 277–282.
7. Shentag J., Ballou C. Tissue-directed pharmacokinetics // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91, suppl. 3A. – P. 5S–11S.
8. McDonald P., Pruul H. Phagocytic uptake and transport of azithromycin // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 10. – P. 828–833.
9. Girard A., Cimochowski C., Faiella J. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – Vol. 37, suppl. C. – P. 9–19.
10. Foulds G., Johnson R. Selection of dose regimens of azithromycin // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1993. – Vol. 31, suppl. E. – P. 39–50.
11. Curatolo W. Physical chemical properties of oral drug candidates in the discovery and exploratory development settings // *Pharm. Sci. Tech. Today.* – 1998. – Vol. 1. – P. 387–393.
12. Hagen T., Lo J.B., Thombre A. et al. Azithromycin dosage forms with reduced side effects. US Patent 6,984,403B2. European Patent EP-1537859B1. European Patent Application published 2005.
13. Yuhas L., Fuerst J., Timpano J., Fiese E. pKa values of CP-62,993, azithromycin, assigned using 1H-NMR spectroscopy // *AAPS J.* – 2003. – Vol. 5, suppl. 1. Abstract 001468. Available from [HTTP:// www.AAPSJ.org/](http://www.AAPSJ.org/).
14. Fiese E.F., Steffen S. Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1990. – Vol. 25, suppl. A. – P. 39–47.
15. Foulds G., Curatolo W. Unpublished.
16. Foulds G., Connolly A., Fortner J., Fletcher A. Separation of presystemic and post-absorptive influences on the bioavailability of azithromycin in cynomolgous monkeys // *Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides, and Spectrogramins* / Ed. S.H. Zinner. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P. 460–463.
17. Foulds G., Shepard R., Allen R. et al. Transintestinal elimination of azithromycin in dogs. 5th European Congress

of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Oslo, Sept. 9–11, 1991; Abstract 220.

18. *Sugie M., Asakura E., Zhao Y. et al.* Possible involvement of the drug transporters P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein Mrp2 in disposition of azithromycin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 809–814.

19. *Bennett J., Horspool K.* Unpublished, personal communication.

20. *Amsden G., Nafziger A., Foulds G., Cabelus L.* A study of the pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 40. – P. 1522–1527.

21. *Luke D., Foulds G.* Disposition of oral azithromycin in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 61. – P. 641–648.

22. *Garey K., Peloquin C., Godo P. et al.* Lack of effect of zafirlukast on the pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, and 14-hydroxyclearithromycin in healthy volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43. – P. 1152–11565.

23. *Hopkins S.* Clinical toleration and safety of azithromycin // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91, suppl. 3A. – P. 40S–45S.

24. *Foulds G., Luke D.R., Willavize S.A. et al.* Effect of food and formulation on bioavailability of azithromycin // *Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides, and Spectrograms* / Ed. S.H. Zinner. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P. 469–473.

25. *Curatolo W., Foulds G., Friedman H.* Method of dosing azithromycin. U.S. Patent 5,605,899. European Patent EP-0679400B1. European Patent Application published 1995.

26. *Foulds G., Luke D.R., Teng R. et al.* The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – Vol. 37, suppl. C. – P. 37–44.

27. *Curatolo W., Foulds G., LaBadie R.* Mechanistic study of the azithromycin dosage form-dependent food effect // *Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 27. – P. 1361–1366.

28. *Curatolo W., Liu P., Johnson B.A. et al.* Effects of food on a gastrically-degraded drug: Azithromycin fast-dissolving gelatin capsules and HPMC capsules // *Pharm. Res.* doi:10.1007/s11095-011-0386-9.

29. *Curatolo W., Friedman H., Korsmeyer R. et al.* Controlled release dosage forms of azithromycin. US Patent 6,068,859. European Patent EP-0758244B1. European Patent Application published 1997.

30. *Curatolo W., Luke D., Foulds G., Friedman H.* Site-specific absorption and toleration of azithromycin // *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioactive Material.* – 1996. – Vol. 23. – P. 57–58.

31. *Luke D., Foulds G., Friedman H. et al.* Clinical pharmacology of azithromycin given at various sites along the gastrointestinal tract in healthy subjects // *Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides, and Streptogramins* / Ed. S.H. Zinner. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P. 464–468.

32. *Sutton S., Evans L., Fortner J. et al.* Dog colonoscopy model for predicting human colon absorption // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1554–1563.

33. *Luke D., Foulds G., Going P. et al.* Rectal azithromycin in healthy subjects // *Expanding Indications for the New Macro-*

lides, Azalides, and Streptogramins / Ed. S.H. Zinner. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P. 474–477.

34. *Physicians' Desk Reference*, 56th ed. Zithromax®. Medical Economics. – Montvale, NJ, 2002. – P. 2739.

35. *Lo J.B., Appel L., Herbig S. et al.* Formulation design and pharmaceutical development of a novel controlled release form of azithromycin for single-dose therapy // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1522–1529.

36. *Appel L., Ray R., Newbold D. et al.* Azithromycin multiparticulate dosage forms by meltcongeal processes. US Patent Application 2005/0158391A1; published 2005.

37. *Appel L., Ray R., Lyon D. et al.* Multiparticulate crystalline drug compositions having controlled release profiles. US Patent Application 2005/0181062A1; published 2005.

38. *Appel L., Crew M., Friesen D., Ray R.* Method for making pharmaceutical microspheres. European Patent EP-1,691,787B1; published 2006.

39. *Ray R., Appel L., Friesen D. et al.* Controlled release dosage forms of azithromycin. US Patent Application 2005/0123615A1; published 2005.

40. *Hunt J., MacDonald I.* The influence of volume on gastric emptying // *J. Physiol.* – 1954. – Vol. 126. – P. 459–474.

41. *Chandra R., Liu P., Breen J. et al.* Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin // *Clin. Pharmacokinet.* – 2007. – Vol. 46. – P. 247–259.

42. *D'Ignazio J., Camere M., Lewis D. et al.* Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 4035–4041.

43. *Drehobl M., De Salvo M., Lewis D., Breen J.* Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of community-acquired pneumonia in adults // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2230–2237.

44. *Zervos M., Breen J., Jorgenson D., Goodrich J.* Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus levofloxacin for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis // *Infect. Dis. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 13. – P. 115–121.

45. *Blasi F., Aliberti S., Tarsia P.* Clinical applications of azithromycin microspheres in respiratory tract infections // *Int. J. Nanomed.* – 2007. – Vol. 2. – P. 551–559.

46. *Harrison T., Keam S.* Azithromycin extended release. A review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community acquired pneumonia in the US // *Drugs.* – 2007. – Vol. 67. – P. 773–792.

47. *Liu P., Allaudeen H., Chandra R. et al.* Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – P. 103–109.

48. *Girard D., Finegan S., Dunne M., Lame M.* Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 56. – P. 365–371.

49. *Blumer J.* Evolution of a new drug formulation: the rationale for high-dose, short-course therapy with azithromycin //



Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – Vol. 26, suppl. 3. – P. S143–S147.

50. *Greenberg R.* Overview of patient compliance with medical dosing: a literature review // Clin. Ther. – 1984. – Vol. 6. – P. 592–599.

51. *Bond W., Hussar D.* Detection methods and strategies for improving medication compliance // Am. J. Hosp. Pharm. – 1991. – Vol. 48. – P. 1978–1988.

52. *Sclar D., Tartaglione T., Fine M.* Overview of issues related to medical compliance with implications for the outpatient management of infectious diseases // Infect. Agents Dis. – 1994. – Vol. 3. – P. 266–273.

53. *Bergman A., Werner R.* Failure of children to receive penicillin by mouth // N. Engl. J. Med. – 1963. – Vol. 268. – P. 1334–1338.

54. *Sutton S.* The use of gastrointestinal intubation studies for controlled release development // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 68. – P. 342–354.

55. *Nellans H., Peterson A., Peeters T.* Gastrointestinal side effects: clarithromycin superior to azithromycin in reduced smooth muscle contraction and binding. Abstracts of the 1991 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); Abstract 518; p. 185.

56. *Bortolotti M., Annese V., Mari C. et al.* Dose-related stimulatory effect of clarithromycin on interdigestive gastroduodenal motility // Digestion. – 2000. – Vol. 62. – P. 31–37.

57. *Weber F., Richards R., McCallum R.* Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent // Am. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 88. – P. 485–490.

58. *Feighner S., Tan C., McKee K. et al.* Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 2184–2188.

59. *Takeshita E., Matsuura B., Dong M. et al.* Molecular characterization and distribution of motilin family receptors in the human gastrointestinal tract // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P. 223–230.

