

УДК 616.2-022-085.33

Новая лекарственная форма азитромицина при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

А.И. Синопальников, А.Г. Романовских

*Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва, Россия**Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия*

Азитромицин является одним из наиболее востребованных макролидных антибиотиков, применяемых для лечения инфекций дыхательных путей. Популярность препарата обусловлена его уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В настоящем обзоре представлена характеристика новой лекарственной формы азитромицина для приема внутрь, особенностями которой являются повышенное содержание и замедленное высвобождение антибиотика, что позволяет

сократить курс лечения до однократного приема препарата. Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют, что эффективность и безопасность однократного приема азитромицина сопоставимы с таковыми при стандартных режимах антибактериальной терапии.

Ключевые слова: азитромицин, спектр активности, фармакокинетика, инфекции нижних дыхательных путей, обзор

New oral Azithromycin formulation for the Treatment of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections

A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskikh

*State Institute of Postgraduate Education of the Military of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia**Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia*

Azithromycin is one of the most commonly used macrolides in the treatment of respiratory tract infections. Azithromycin is a popular antimicrobial due to a number of its unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. This review describes the new oral azithromycin formulation. Characteristics of the novel formulation of azithromycin are higher dose strength in combination with

slow release of antibiotic, that allows to use azithromycin as a single-dose therapy. Controlled clinical trials showed that efficacy and safety of single-dose therapy with azithromycin was comparable to those of standard antimicrobial treatment regimens.

Key words: azithromycin, antimicrobial activity, pharmacokinetics, lower respiratory tract infections, review

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников

105229, г. Москва, Госпитальная пл. 3

ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ

Тел./факс: +7(495) 263-5372

Эл. почта: aisyn@online.ru

Включение атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода привело к созданию полусинтетического 15-членного макролидного антибиотика, выделенного в отдельный подкласс азалидов и получившего название азитромицин (от англ. *azane* – азотистый остаток – NH₃ + *erythromycin*) (рис. 1).

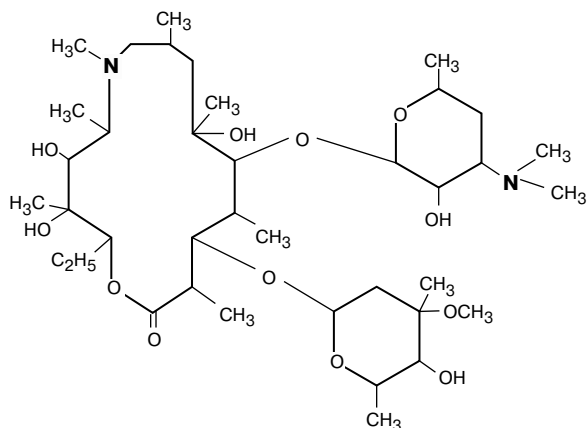


Рис. 1. Химическая структура азитромицина

На протяжении уже более 10 лет азитромицин успешно применяется в терапии многих инфекционных заболеваний. Одним из основных показаний для назначения антибиотика являются внебольничные инфекции дыхательных путей. Как свидетельствуют результаты маркетинговых исследований, в настоящее время азитромицин – один из наиболее востребованных макролидных антибиотиков. Только в США, согласно данным L.F. McCaig и соавт. [1], полученным при анализе динамики назначения различных антимикробных средств врачами амбулаторной практики, использование «новых» макролидов (азитромицина и кларитромицина) в 1992–2000 гг. увеличилось практически

в четыре раза, в то время как применение эритромицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов сократилось.

Популярность азитромицина для практического применения обусловлена рядом причин, среди которых следует отметить широкий спектр антимикробной активности, кислотоустойчивость (в отличие от эритромицина), уникальные фармакокинетические характеристики (в отличие от других антибактериальных средств азитромицин может назначаться коротким трёхдневным курсом) и хорошую переносимость препарата.

В 2005 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) зарегистрирована новая лекарственная форма (НЛФ) азитромицина для приёма внутрь с повышенным содержанием антибиотика и его замедленным высвобождением, применение которой позволяет сократить курс лечения до однократного приёма препарата.

Результаты многоцентровых клинических исследований свидетельствуют, что эффективность НЛФ азитромицина сопоставима с таковой стандартных режимов антибактериальной терапии.

В настоящем обзоре представлены данные по фармакодинамике и фармакокинетики НЛФ азитромицина, а также обсуждается место препарата в лечении внебольничных респираторных инфекций.

Механизм действия

Антибактериальное действие азитромицина, так же как и других макролидов, обусловлено нарушением синтеза белка в микробной клетке.

Молекула антибиотика обратимо связывается с пептидил-трансферазным центром (P-site) рибосомальной 50S-субъединицы, что приводит к нарушению пептидил-трансферазной активности и отщеплению формирующейся пептидной цепочки от рибосомы (рис. 2).

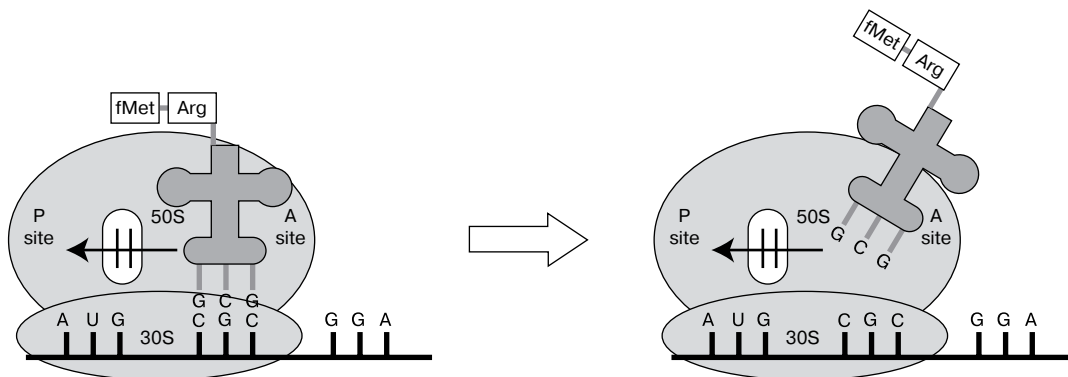


Рис. 2. Механизм антибактериального действия азитромицина [2]

Таблица 1. Сравнительная антимикробная активность *in vitro* азитромицина и эритромицина [5]

Возбудитель	Эритромицин		Азитромицин	
	МПК ₅₀ *	МПК ₉₀ **	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :				
ПЧ ¹ (МПК ≤ 0,06 мг/л)	0,03	1,0	0,125	1,0
УР ² (МПК=0,12–1,0 мг/л)	0,03	>64,0	0,125	>64,0
ПР ³ (МПК ≥ 2,0 мг/л)	1,0	>64,0	1,0	>64,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,06	0,06	0,12	0,25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0,06	8	0,06	0,12
<i>Streptococcus viridans</i>	0,12	>128	2,0	8,0
<i>Enterococcus</i> spp.:				
ванкомициночувствительные	1	2	>8	>8
ванкомицинорезистентные	>128	>128	>8	>8
<i>Staphylococcus aureus</i> :				
MSSA ⁴	0,25	>128	—	—
MRSA ⁵	>128	>128	>128	>128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	>128	16	>128
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,015	0,026	0,044	0,058
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,125	0,25	1	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	8	1	2
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03	0,06	0,03	0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,5	2	0,12	0,25
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	1	0,5	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	0,5–2	1–4	0,25	0,12–0,5
<i>Helicobacter pylori</i>	0,12	0,25	0,25	0,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
<i>Chlamydia trachomatis</i>	—	≤0,25 ⁶	—	≤0,25 ⁶
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	0,125	0,25	0,125	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	0,125	0,5	0,12	0,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	32	>32	>32	>32
<i>Peptococcus, Peptostreptococcus</i>	2	16	1	>64
<i>Clostridium perfringens</i>	2	2	4	4
<i>Propionibacterium</i> spp.	≤0,06	0,5	0,125	2
<i>Mycobacterium avium</i> complex	—	≥64	8	—

Примечание: * минимальная подавляющая концентрация для 50% исследованных штаммов (в мг/л),

** минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов;

¹ – штаммы, чувствительные к пенициллину;

² – штаммы, умеренно резистентные к пенициллину;

³ – штаммы, резистентные к пенициллину;

⁴ – метициллиночувствительный *S. aureus*;

⁵ – метициллинорезистентный *S. aureus*;

⁶ – МПК для 100% исследованных штаммов

Механизм антибактериального действия обуславливает избирательную токсичность препарата для микроорганизмов, поскольку в организме человека рибосомальные 50S-субъединицы отсутствуют.

Как правило, антибактериальное действие азитромицина является бактериостатическим. Однако, следует отметить, что на определённые виды возбудителей (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus*

pyogenes) высокие концентрации азалида оказывают бактерицидный эффект [3].

Постантибиотический эффект (ПАЭ) антибиотика заключается в подавлении роста бактерий после ограниченной во времени экспозиции антибиотика и сохранении этого эффекта при его удалении. Чем более выражен ПАЭ, тем менее вероятно, что бактерии продолжат (возобновят) свой рост в присутствии субингибирующих концентраций препарата. Азитромицин обладает выраженным ПАЭ в отношении грамположительных кокков, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*. При этом продолжительность ПАЭ азитромицина в отношении *H. influenzae* и *L. pneumophila* превосходит таковую кларитромицина [4].

Спектр антимикробной активности

Азитромицин высокоактивен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе внутриклеточных возбудителей (табл.1). Важным отличием от других макролидов является высокая активность азитромицина против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы. Следует отметить, что стрептококки и стафилококки, устойчивые к эритромицину, резистентны и к азитромицину.

Важной микробиологической характеристикой азитромицина является высокая активность в отношении внутриклеточных патогенов (см. табл. 1) и возбудителей урогенитальных инфекций. К антибиотикам чувствительны *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* [3, 6, 7]. Так же, как и другие макролидные антибиотики, азитромицин не активен в отношении энтерококков [3].

Механизмы резистентности

Наиболее распространённым механизмом устойчивости к макролидам является модификация мишени действия антибиотиков. В процессе реализации этого механизма резистентности в микробной клетке под действием метилазы (аденозин-N-метилтрансферазы) происходит диметилирование пептидил-трансферазы 23S-субъединицы рРНК, обеспечивающей посттрансляционные информационные изменения в 50S-субъединице рибосомы. В свою очередь, модификация локуса связывания макролидов приводит к снижению сродства антибиотика к микробной клетке [8].

Поскольку помимо макролидных антибиотиков связывание с 50S-субъединицами рибосом при осуществлении антимикробного действия характерно для линкозамидов и стрептограмина В,

метилирование рибосом сопровождается формированием перекрёстной устойчивости бактерий к этим препаратам (*MLS_S*-фенотип резистентности). Устойчивость данного типа может быть конститутивной и индуцибельной. При конститутивном типе устойчивости наблюдается высокий уровень резистентности ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. В случае возникновения индуцибельной резистентности микроорганизмы могут быть устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но при этом сохранять чувствительность к неиндуцирующим макролидам (16-членным) [9].

У таких микроорганизмов, как *S. pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium* spp., *Propionibacterium* spp., ответственными за модификацию мишени действия являются точечные мутации в генах, кодирующих синтез рибосомальных белков. Этот механизм обуславливает формирование разнообразных комбинаций устойчивости (*MLS_S*-, *ML*-фенотипы и др.) [8, 10].

Ещё одним механизмом формирования резистентности к макролидам является активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки. Данный механизм определяется способностью большинства грамположительных бактерий синтезировать белок, присоединяющийся к макролидам и способствующий их выведению из бактериальной клетки (*M*-фенотип резистентности). Следует отметить, что активное выведение из микробной клетки характерно лишь для 14- и 15-членных макролидов, тогда как чувствительность бактерий к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется. Данный тип резистентности нередко преодолевается высокими концентрациями антибиотиков.

Наименьшее клиническое значение имеет ферментативная инактивация макролидов. Эстеразы и фосфотрансферазы, способные расщеплять лактонное кольцо антибиотиков, могут вырабатывать некоторые энтеробактерии и *S. aureus* [9].

Устойчивость микроорганизмов к азитромицину в большинстве случаев (>90%) определяется двумя механизмами: активным выведением препарата из микробной клетки и модификацией мишени действия. Первый механизм (*M*-фенотип) ассоциируется с относительно низким (МПК 1–32 мг/л), а второй (*MLS_S*-фенотип), как правило, с высоким (МПК >32 мг/л) уровнем резистентности. В последнем случае возбудители нередко оказываются устойчивыми и к другим антибиотикам.

В настоящее время наиболее актуальной проблемой является распространение лекарственно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae*. Так, напри-

Таблица 2. Сравнительные данные по внутриклеточному накоплению азитромицина и антибиотиков других классов [21]

Антибиотик	Концентрация, мг/л		Отношение К/ВП**
	внутри клетки* (К)	во внеклеточном пространстве (ВП)	
Азитромицин	51,7±4,3	0,1	517
Ципрофлоксацин	24,8±4,8	4,0	6,2
Левифлоксацин	28,8±4,8	6,0	4,8
Моксифлоксацин	54±10,5	4,5	12,0
Бензилпенициллин	1,6±0,2	10,0	0,16
Телитромицин	19,7±2,7	0,1	197,0

Примечание. * полиморфно-ядерные лейкоциты;

** через 1 ч инкубации.

Таблица 3. Сравнительные данные по внутриклеточному накоплению азитромицина и других макролидов [22]

Антибиотик	Нейтрофилы	Альвеолярные макрофаги	Фибробласты
	отношение К/ВП		
Азитромицин	40- >200	200- >500	>1000
Эритромицин	2-14	15-40	35
Рокситромицин	14-22	~60	-
Кларитромицин	~12	-	-
Джозамицин	~13	-	-

мер, частота выделения пневмококков, устойчивых к макролидам, колеблется от 4% в Скандинавских странах до 80% в Испании, Франции, странах Азии [11]. В то же время данные мониторинга антибиотикорезистентности клинических изолятов *S. pneumoniae* в рамках многоцентровых исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II свидетельствуют, что в России активность макролидов против данного возбудителя сохраняется. Среди пневмококков, включённых в исследование ПеГАС-II в 2004–2005 гг. ($n=913$), резистентные к азитромицину штаммы составили всего 6,2% [12]. Активность азитромицина в отношении *S. pyogenes* в России также остаётся высокой: частота выделения устойчивых к антибиотикам штаммов не превышает 7% [13].

Неантибактериальная активность

Подобно другим макролидам азитромицин оказывает влияние на систему неспецифической противоинойфекционной защиты организма человека. Создавая высокие концентрации в полиморфно-ядерных лейкоцитах, антибиотик стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза [14]. В свою очередь, фагоциты, «нагруженные» антибиотиком, осуществляют его доставку непосредственно в очаг инфекции [15].

Кроме того, макролиды, в частности азитромицин, подавляют активность свободнорадикального окисления, а также синтез и секрецию провоспалительных цитокинов - интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа, одновременно усиливая выделение противовоспалительных медиаторов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) [16].

Фармакокинетика

Уникальные фармакокинетические характеристики азитромицина отличают его от других макролидных антибиотиков и определяют привлекательность препарата для практического использования.

Несомненными преимуществами азитромицина являются существенно бо́льшая, по сравнению с классическими макролидами, устойчивость к действию соляной кислоты желудочного сока, отсутствие ингибирующего влияния на митохондриальную систему цитохрома Р450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, низкая вероятность лекарственных взаимодействий [17, 18].

Уникальность азитромицина определяется двумя фармакокинетическими свойствами препарата: высоким тканевым аффинитетом и дли-

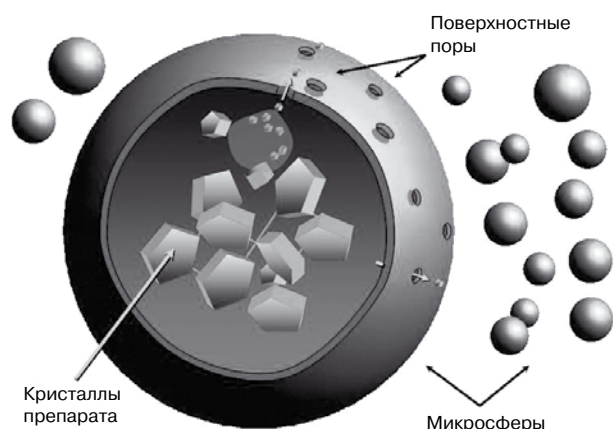


Рис. 3. Микросферы с кристаллами азитромицина. Медленное высвобождение азитромицина путём диффузии через поры в микросфере.

тельным периодом полувыведения, составляющим в среднем 68 ч [19].

Благодаря высокой липофильности азитромицин проникает во многие органы, ткани и среды организма, где создаются и длительно удерживаются концентрации, в десятки и сотни раз превышающие сывороточные. Антибиотик накапливается в миндалинах, экссудате среднего уха, синусах, бронхиальном секрете, жидкости, выстилающей эпителий альвеол, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, предстательной железе, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте [20]. Наибольшая аккумуляция препарата отмечается в фибробластах, альвеолярных макрофагах и полиморфно-ядерных лейкоцитах. При этом степень накопления азитромицина в указанных клетках превосходит таковую у большинства других известных антибиотиков (табл. 2, 3).

При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий, где под влиянием микробных стимулов происходит его выделение из клеток, что позволяет создавать здесь высокие и длительно сохраняющи-

еся концентрации препарата. Как свидетельствуют результаты проведённых исследований, через 7–10 дней после прекращения приёма азитромицина его концентрация в полиморфно-ядерных лейкоцитах превышает 32 мг/л [23].

Вышеперечисленные особенности фармакокинетического профиля азитромицина не только позволяют применять препарат короткими курсами один раз в сутки, но и создают предпосылки для его использования в режиме «single dose» (однократный приём).

Реализация нового режима дозирования стала возможной с появлением на фармацевтическом рынке НЛФ азитромицина. Отличительными свойствами новой микрокристаллической субстанции препарата, разработанной компанией Pfizer, стали повышенное содержание антибиотика (2,0 г) и медленное высвобождение действующего вещества в желудке и двенадцатиперстной кишке (рис. 3).

Согласно результатам доклинических исследований фармакокинетический профиль азитромицина при однократном приёме сходен с таковым при двух- или трёхдневном режиме дозирования [24]. Основными преимуществами НЛФ являются более высокие показатели концентрации антибиотика в плазме и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) (табл. 4).

Необходимо отметить, что в отличие от бета-лактамов и других макролидных антибиотиков, эффективность которых зависит от времени, в течение которого концентрация препаратов в плазме превышает МПК в отношении чувствительных возбудителей, наиболее значимым предиктором успешного применения азитромицина служит отношение ПФК/МПК (рис. 4), т.е. необходимым условием достижения антимикробного действия является создание максимально возможной концентрации препарата в очаге инфекции [26, 27].

Однократный приём высокой дозы азитромицина приводит к повышению концентрации и соответственно ПФК, что обеспечивает высокую эффективность азитромицина.

Таблица 4. Основные фармакокинетические параметры азитромицина при разных режимах дозирования [25]

Фармакокинетический параметр	Режим дозирования		
	1,5 г в течение 5 дней	1,5 г в течение 3 дней	2 г однократно
Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}), мг/л	0,39 ± 0,19	0,39 ± 0,21	0,85 ± 0,22
Время достижения C_{max} (T_{max}), ч	2,9 ± 1,7	2,5 ± 1,0	4,1 ± 2,1
ПФК, мг·ч/л	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,8	9,3 ± 3,3

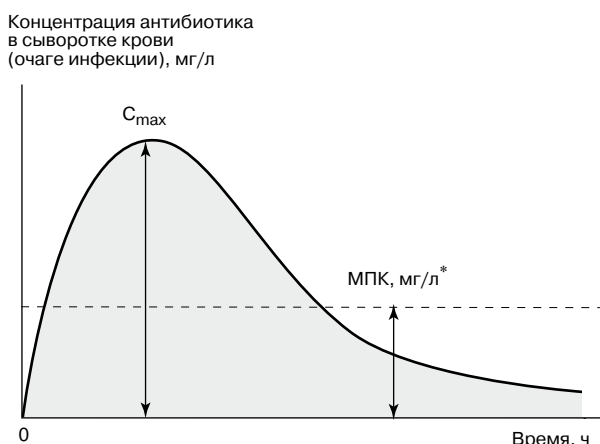


Рис. 4. Динамика концентрации антибиотика в сыворотке крови после однократного введения препарата. (* – МПК в отношении чувствительных микроорганизмов); □ – ПФК

Переносимость

Хорошая переносимость азитромицина подтверждена результатами многочисленных исследований, посвящённых изучению безопасности препарата. Так, согласно данным, полученным S. Hopkins [28], в ходе исследования, участниками которого стали 6600 пациентов, приём азитромицина сопровождался развитием нежелательных реакций в 15,4% случаев, при этом большую часть из них (12,6%) составили нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. В подавляющем большинстве случаев (94%) нежелательные реакции были лёгкой и среднетяжёлой степени [28].

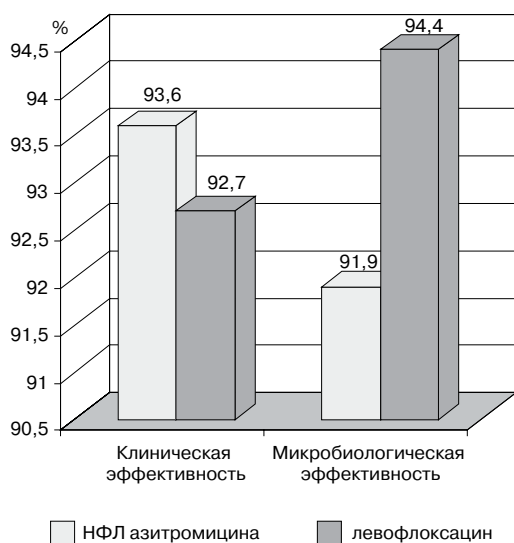


Рис. 5. Применение НЛФ азитромицина при инфекционном обострении хронического бронхита [30]

Следует отметить, что применение азитромицина не сопровождается удлинением интервала QT на электрокардиограмме. Кроме того, в силу отсутствия ингибирующего влияния азитромицина на микросомальную систему печени, отсутствует характерное для этого взаимодействия влияние на метаболизм других лекарственных средств.

Результаты исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности применения НЛФ азитромицина, свидетельствуют, что нежелательные реакции, возникающие при его приёме, преимущественно представляют собой различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Среди них чаще всего фигурируют диарея (11,6%), тошнота (3,9%), боли в животе (2,7%) и рвота (1,1%) [29]. Как правило, нежелательные реакции, ассоциирующиеся с приёмом антибиотика, выражены умеренно [29].

Клиническая и бактериологическая эффективность

Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о сопоставимой клинической и бактериологической эффективности однократного приёма 2,0 г азитромицина по сравнению со стандартной антибактериальной терапией при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей.

Так, эффективность и безопасность НЛФ азитромицина при лечении инфекционного обострения хронического бронхита (I тип обострения, т. е. характеризующийся усилением кашля, одышки и гнойного характера отделяемой мокроты) изучались в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования, участниками которого стали центры в 13 странах мира [30]. В ходе исследования было рандомизировано 542 пациента: 268 из них получали азитромицин по 2,0 г однократно, 274 – левофлоксацин по 500 мг в сутки внутрь в течение 7 дней. Анализ полученных результатов продемонстрировал сопоставимую эффективность и безопасность сравниваемых режимов антибактериальной терапии (рис. 5). В группе пациентов, принимавших азитромицин, частота возникновения рецидивов составила 1,5%, в группе сравнения – 1,6%. Следует отметить, что комплаентность при приёме азитромицина достигла 100%, в то время как в группе пациентов, получавших левофлоксацин, этот показатель оказался равен 95%.

Согласно результатам клинических исследований однократный приём НЛФ азитромицина при не тяжёлой *внебольничной пневмонии* (ВП) не уступает по эффективности 7-дневной терапии левофлоксацином или кларитромицином.

Так, в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования клиническая эффективность в группе пациентов с подтверждённым диагнозом ВП, получавших НЛФ азитромицина (n=214), составила 89,7%, а в группе пациентов, принимавших левофлоксацин (n=214) – 93,7%. Микробиологическая эффективность сравниваемых режимов терапии также оказалась сопоставима: 90,7 и 92,3% соответственно. COMPLAINT в группе азитромицина составила 100%, а в группе левофлоксацина – 95,3% [31].

Целью другого многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения НЛФ азитромицина при нетяжёлой ВП. В рамках исследования часть пациентов с подтверждённым диагнозом ВП (n=247) получала НЛФ азитромицина по 2,0 г однократно, другая часть (n=252) – кларитромицин замедленного высвобождения по 1,0 г один раз в сутки в течение 7 дней. Согласно полученным данным применение азитромицина сопровождалось эрадикацией возбудителя в 91,8% случаев, клиническая эффективность отмечалась в 92,6% случаев. В группе сравнения эти показатели составили 90,5 и 94,7% соответственно [32]. В ходе исследования оба антибиотика продемонстрировали сопоставимую переносимость: частота возникновения нежелательных реакций составила 26,3% в группе НЛФ азитромицина и 24,6% – в группе кларитромицина. У пациентов, принимавших азитромицин, чаще, чем в группе сравнения, регистрировалось возникновение диареи (12,1 и 7,5% соответственно); впрочем, в половине случаев при возникновении данной неже-

лательной реакции её продолжительность не превышала 1–2 суток. Не было выявлено ни одного серьёзного нежелательного явления, связанного с проводимой терапией. COMPLAINT в группе азитромицина составила 100%, а кларитромицина – 94% [32].

Заключение

Азитромицин – один из наиболее популярных макролидных антибиотиков, характеризующийся высокой активностью в отношении микроорганизмов, ответственных за развитие внебольничных инфекций дыхательных путей, уникальными фармакокинетическими характеристиками, благоприятным профилем безопасности, удобным режимом дозирования.

Создание НЛФ азитромицина, отличительными особенностями которой являются повышенное содержание и замедленное высвобождение антибиотика, позволяет сократить курс лечения инфекций нижних дыхательных путей до однократного приёма препарата. Согласно результатам контролируемых клинических исследований эффективность и безопасность данного режима дозирования сопоставима с таковыми стандартных режимов антибактериальной терапии. Преимуществом однократного приёма антибиотика является достижение абсолютной COMPLAINT.

НЛФ азитромицина под торговым названием «Зетамакс ретард®» (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь с замедленным высвобождением во флаконах, содержащих 2,0 г) была зарегистрирована в Российской Федерации в июле 2006 г.

Литература

1. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:432-7.
2. http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit4/genetics/protosyn/translation/macresr_illus.html.
3. Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin – spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical application. *Pharmacother* 1992; 12:161-73.
4. 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; 39:221-6.
5. Sivapalasingam S., Steigbigel N.H. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, ed. *Principles & Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, 6th edition, 2004, p. 396-417.
6. Lefevre J.C., Escaffé M.C., Courdil M., et al. *In vitro* evaluation of activities of azithromycin, clarithromycin and sparfloxacin against *Chlamidia trachomatis*. *Phatol Biol* 1993; 41:313-5.
7. Renaudin H., Bebear C. Comparative *in vitro* activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:838-41.
8. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-92.
9. Kamimiya S., Weisblum B. Induction of ermCV by 16-memberedring macrolide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:530-4.
10. Carbon C.J., Rubinstein E.. Macrolides, ketolides, lincosamides and streptogramins. In: J. Cohen, W.G. Powderly, S.M. Opal, S.F. Berkley, T. Calandra, N. Clumeck, e.a.,

- editors. Infectious Diseases. Elsevier Limited, 2nd edition, 2004, p. 1791-803.
11. 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.
 12. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынёв К.В. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клинический Микробиол Антимикроб Химиотер 2006; 8:33-47.
 13. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынёв К.В. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клинический Микробиол Антимикроб Химиотер 2005; 7:154-66.
 14. Culic O., Erakovich V., Pamham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol 2001; 429:209-29.
 15. Mandell G.L. Delivery of antibiotics by phagocytes. Clin Infect Dis 1994; 19:922-5.
 16. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125:41-51.
 17. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A):73-82.
 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. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. 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: 51-60.
 20. Schentag J.J., Ballow C.H. Tissue-directed pharmacokinetics. Am J Med 1991; 91 (Suppl 3A):5-11.
 21. Mandell G.L., Coleman E. Uptake, transport, and delivery of antimicrobial agents by human polymorphonuclear neutrophils. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1794-8.
 22. Gialdroni Grassi G., Grassi C. Clinical application of macrolides and azalides in *Legionella*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia* respiratory infections. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F., eds. New York 1995.p.147-54.
 23. Yshiguro M., Koga H., Konno S., et al. Penetration of macrolides into human polymorphonuclear leucocytes. J Antimicrob Chemother 1989; 24:719-29.
 24. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W., Lame M.E. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. J Antimicrob Chemother 2005; 56:365-71.
 25. Breen J.D., Zervos M.J., Jorgensen D., Goodrich J.M. Single-dose azithromycin microspheres versus levofloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2005 Dec 16-19; Washington
 26. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J Chemother 1997; 9(Suppl. 3):38-44.
 27. Craig W.A. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infections. Re-evaluating current antibiotic therapy. Respir Med 2001; 95 (Suppl.A):12-9.
 28. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin in adults and children. Rev Contemp Pharmacother 1994; 5:383-9.
 29. Pfizer. Data on file. 2003.
 30. Zervos M., Breen J.D., Jorgensen D.M., Goodrich J.M. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus levofloxacin for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Infect Dis Clin Pract 2005; 13:115-21.
 31. D'Ignazio J., Camere M. A., Lewis D.E., 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; 49:4035-41.
 32. Drehobl M.A., Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community acquired pneumonia in adults. Chest 2005; 128:2230-7.