

АЗИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Я. Дзюблик

Институт фтизиатрии и пульмонологии, Киев

Резюме. Приведены данные об эффективности азитромицина в лечении инфекций дыхательных путей и о распространенности антибиотикоустойчивых штаммов основных возбудителей этих заболеваний в различных регионах мира. Отмечено, что эффективность азитромицина продолжает оставаться высокой на протяжении всего 20-летнего периода его клинического применения. В настоящее время данный антибиотик является препаратом выбора при лечении инфекций нижних дыхательных путей и препаратом второго ряда при лечении инфекций верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: азитромицин, фармакокинетика, инфекции дыхательных путей, антибиотикорезистентность.

АЗИТРОМІЦИН У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

О.Я. Дзюблик

Резюме. Наведено дані щодо ефективності азитроміцину в лікуванні інфекцій дихальних шляхів і поширеності антибіотикорезистентних штамів основних збудників цих захворювань у різних регіонах світу. Відзначено, що ефективність азитроміцину продовжує залишатися високою протягом усього 20-літнього періоду його клінічного застосування. На сьогодні даний антибіотик є препаратом вибору при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів та препаратом другого ряду при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Ключові слова: азитроміцин, фармакокінетика, інфекції дихальних шляхів, антибіотикорезистентність.

AZITHROMYCIN IN TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

O.Ya. Dzyublik

Summary. The data about azithromycin efficacy in treatment of respiratory tract infections and prevalence of antibiotic resistant strains of common respiratory pathogens throughout the world have been adduced. It was noted that the efficacy of azithromycin remained on a high level during 20 years of its clinical use. Nowadays this antibiotic is a medicine of choice in treatment of lower respiratory tract infections and a second line medicine in treatment of upper respiratory tract infections.

Key words: azithromycin, pharmacokinetics, respiratory tract infections, antibiotic resistance.

Адрес для переписки:

*Дзюблик Александр Ярославович
03680, Киев, спуск Протасов Яр, 7
Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского АМН Украины*

Прошло более 20 лет с тех пор как в научных лабораториях фармацевтической компании «Плива» (Хорватия) был разработан первый представитель подкласса азалидов — азитромицин, получивший торговое название Сумамед. За этот период препарат завоевал поистине всемирное признание: он прекрасно себя зарекомендовал при многих инфекционных заболеваниях и на сегодняшний день с успехом применяется практически во всех регионах мира. Столь широкая популярность азитромицина обусловлена в первую очередь его поистине уникальными фармакокинетическими характеристиками, позволяющими проводить эффективные короткие курсы антибиотикотерапии при инфекциях, вызванных чувствительными к этому препарату микроорганизмами. Несмотря на это, и сейчас есть еще отдельные скептики, которые с недоверием относятся к возможности проведения 3-дневного курса лечения азитромицином при внебольничной пневмонии, бактериальном обострении хронического обструктивного бронхита и некоторых других инфекционных про-

цессах. Такое отношение к антибиотику у этих специалистов основывается на личных предубеждениях и неудачном применении препарата в отдельных случаях. Однако времена, когда в медицине ориентировались только на мнение или небольшой личный опыт некоторых специалистов, уже прошли. На сегодня только методы доказательной медицины, основанные на результатах многоцентровых проспективных рандомизированных сравнительных контролируемых исследований, позволяют судить об эффективности и безопасности лекарственного препарата. Проведенные многочисленные подобные серьезные исследования за этот период позволили сделать обоснованное заключение о достоинствах азитромицина.

Азитромицин относится к 15-членным полусинтетическим макролидам, в то же время наличие атома азота в ядре антибиотика позволяет считать его представителем подкласса азалидов. Так же, как и другие макролиды, азитромицин обладает в основном бактериостатическим эффектом. Механизм антимикробного действия заключается в на-

рушении синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов путем связывания с 50S-субъединицами рибосом.

Азитромицин характеризуется широким спектром антибактериального действия. Он является активным в отношении многих грамположительных, грамотрицательных, внутриклеточных и анаэробных возбудителей. По своему действию данный антибиотик превосходит другие макролиды в отношении *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Азитромицин, в отличие от эритромицина, не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке. Прием пищи уменьшает объем и скорость всасывания препарата приблизительно в 2 раза, в связи с чем антибиотик следует назначать натощак. Период полувыведения азитромицина наиболее продолжительный среди макролидов и составляет около 68 ч [1]. Не создавая высоких концентраций в крови, данный антибиотик, благодаря высокой липофильности, хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. Он накапливается в них в концентрациях, в десятки и сотни раз превышающих сывороточные уровни, и удерживается в течение длительного времени. Наиболее высокие концентрации азитромицина создаются в миндалинах, легочной ткани и органах репродуктивной системы, причем уровни антибиотика, превосходящие МПК для чувствительных микроорганизмов, сохраняются еще в течение 7 дней и более после завершения приема препарата [2].

В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в фосфолипидном слое лизосом альвеолярных макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и фибробластов [3]. По степени накопления в данных клетках азитромицин обладает преимуществами перед другими макролидами. Попав внутрь лизосомы, антибиотик как бы запирается там и очень медленно оттуда выходит. Этим в основном и объясняется уникальность фармакокинетики азитромицина, которая позволяет проводить короткие 3-дневные курсы лечения при некоторых инфекционных заболеваниях.

Учитывая спектр антибактериальной активности и особенности фармакокинетики азитромицина, основным показанием к его применению служат нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей (ИДП), среди которых наиболее распространенными являются острый синусит, стрептококковый тонзиллит/фарингит, внебольничная пневмония и бактериальное обострение хронического бронхита. ИДП занимают одно из лидирующих положений в структуре инфекционной патологии человека, на их долю приходится около $\frac{2}{3}$ всех назначаемых антибиотиков [4]. ИДП могут вызывать многочисленные бактериальные возбудители, однако чаще *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella*

catarrhalis. В последние годы во всех странах мира отмечается значительный рост устойчивости данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, причем нередко они являются мультирезистентными, т.е. устойчивыми к трем классам антибиотиков и более. Существуют как общие, так и региональные тенденции развития антибиотикорезистентности, на которые ориентируются при разработке стратегии и тактики лечения больных с ИДП. К сожалению, в Украине пока отсутствуют достоверные сведения об устойчивости *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, поэтому целесообразно учитывать данные, полученные в других странах, в первую очередь в России, Чехии, Словакии и Польше.

Особую тревогу специалистов вызывает повышение резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, поскольку такие штаммы довольно часто могут быть устойчивыми и ко многим другим антибактериальным препаратам, в том числе и к макролидам. Распространенность резистентных пневмококков к антибактериальным препаратам существенно отличается в различных странах и даже в пределах одной страны. По суммарным данным, полученным в Alexander Project в 1999 г. [5], наиболее высокие показатели устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину выявлены в Гонконге. При этом 6% штаммов имели промежуточный (МПК от 0,1 до 1 мг/л) и 73,8% — высокий уровень резистентности (МПК ≥ 2 мг/л). В других регионах Азии также определяли достаточно высокие показатели устойчивости пневмококка к пенициллину: в Японии 23,6 и 39,9% штаммов были соответственно умереннорезистентными и резистентными, в Сингапуре — соответственно 16,5 и 36,1%, в Саудовской Аравии — 44 и 17,9% штаммов. В Таиланде, по данным I. Critchley и соавторов [6], в течение 1999–2000 гг. умеренноустойчивыми и устойчивыми к пенициллину оказались соответственно 27,2 и 39,3% штаммов *S. pneumoniae*.

В Канаде при исследовании 374 изолятов *S. pneumoniae* с помощью E-теста было установлено, что 20,1% из них были умеренноустойчивыми и 22,2% — резистентными к пенициллину [7]. В 1999–2000 гг. в 33 медицинских центрах США был выделен 1531 клинический изолят *S. pneumoniae*, которые в 34,2% случаях оказались нечувствительными к пенициллину [8] (Doern G. et al., 2001).

В Европе наиболее высокие уровни резистентности пневмококков к пенициллину были зарегистрированы во Франции (17,2% умеренноустойчивых и 45,3% резистентных штаммов), Испании (9,9 и 37,4% соответственно), Словакии (15,5 и 15,5% соответственно) и Польше (5 и 17,2% соответственно). В то же время в Чехии устойчивость пневмококков к пенициллину была невысокой (соответственно 1 и 2%) [5]. В России резистентность *S. pneumoniae* к β -лактамам антибиотикам также не является существенной проблемой. Лишь 7,5% штаммов возбудителя, выделенных из носоглотки у здоровых детей дошкольного возраста

ста, находящихся в организованных коллективах (Москва, Смоленск, Ярцево), являлись умеренно-устойчивыми к пенициллину [9].

Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам, по данным Alexander Project (1999) [5], колебалась от 0,5% в Кении до 82,2% в Гонконге. В Европе макролидорезистентные пневмококки обнаружены в Чехии в 2%, в Польше — в 6,7%, в Словакии — в 11,3%, в Испании — в 57,1% и во Франции — в 58,1% случаев. В России резистентность к макролидным антибиотикам данного возбудителя составила 4,4–4,6%, причем от 39,1 до 43,5% штаммов пневмококков с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину были резистентными к макролидам [9]. В Канаде тестирование с помощью метода Kirby–Bauer позволило установить, что среди штаммов *S. pneumoniae*, чувствительных к пенициллину, устойчивость к азитромицину составила 4,7%, а среди устойчивых к пенициллину — 14,7%. Несколько ниже показатели оказались при тестировании возбудителя с использованием E-теста [7]. В США, по данным G. Dorn и соавторов [8], в 1999–2000 гг. среди штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину, устойчивость к азитромицину составила всего 6,1%, а резистентных к пенициллину — 78,1%. Приблизительно такая же ситуация с устойчивостью к *S. pneumoniae*, как и в США, отмечена в Таиланде [6].

Большой интерес представляют сведения о распространенности мультирезистентных штаммов пневмококка. Так, в США к трем классам антибиотиков и более устойчивость *S. pneumoniae* определялась в 1999–2000 гг. в 22,4% случаев. При этом наиболее часто устойчивость отмечена к пенициллину, эритромицину и ко-тримоксазолу. В Таиланде мультирезистентные штаммы пневмококка выявлены в 25,2% случаев. Среди них устойчивыми к азитромицину, пенициллину и ко-тримоксазолу были 77% изолятов, к азитромицину, цефтриаксону, пенициллину и ко-тримоксазолу — 19,2% и к цефтриаксону, пенициллину и ко-тримоксазолу — 3,8% изолятов [6].

Гемофильная палочка является вторым по частоте патогеном ИДП, а у больных с бактериальными обострениями хронического обструктивного бронхита она выходит на первое место. Основной механизм резистентности *H. influenzae* к β -лактамам антибиотикам заключается в продукции β -лактамаз, которые гидролизуют аминопенициллины, а также цефалоспорины I поколения. Остальные β -лактамные антибиотики сохраняют, как правило, высокую активность. По данным исследования PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin), проведенного в 20 странах мира в 1999–2000 гг., в среднем 10–15% штаммов *H. influenzae* продуцируют β -лактамазы [10]. Наиболее высокие уровни β -лактамазопозитивных штаммов этого возбудителя были выявлены в Северной Америке (28,7%), Мексике (23,7%), Саудов-

ской Аравии (24,7%), Сингапуре (24%), Гонконге (20%). В то же время в Бразилии высевали 18,6% β -лактамазопозитивных штаммов *H. influenzae*, в Кении — 13,5%, в Южной Африке — 7%, в Японии — 8%, а в Европе — 12,3%. На европейском континенте распространенность β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* колеблется в широких пределах: от 41,6% во Франции [11] до 0,3% в России [12].

В настоящее время продолжает дискутироваться вопрос об активности макролидов в отношении *H. influenzae*. Это связано с тем, что антибиотики данного класса с большим трудом проникают через клеточную стенку гемофильной палочки и МПК макролидов для нее составляет около 2 мг/л. В то же время азитромицин является наиболее активным макролидом в отношении *H. influenzae* и очень важно, что у этого микроорганизма пока не выявлено приобретенной устойчивости к нему [13]. В Таиланде в 1999–2000 гг. было протестировано 305 клинических изолятов *H. influenzae* и все они оказались чувствительными к азитромицину [6]. В Канаде среди β -лактамазопозитивных штаммов *H. influenzae* устойчивыми к азитромицину оказались 4,8% изолятов, тестируемых с помощью E-теста, и всего 0,8% изолятов, тестируемых методом Kirby–Bauer. Среди β -лактамазонегативных штаммов *H. influenzae* резистентными к этому антибиотику соответственно были 15,8 и 0,2% изолятов [7].

По данным Л.С. Страчунского и соавторов [12], в России у 44% здоровых детей, посещавших организованные коллективы, была выделена *H. influenzae*. При этом резистентность данного возбудителя к ампициллину составила 0,9%, к амоксициллин/клавуланату — 0,6%, к цефаклору — 0,6%. Резистентных к кларитромицину штаммов авторы не выявили.

В настоящее время 90–100% штаммов *M. catarrhalis* продуцируют β -лактамазы, вызывающие гидролиз природных и незащищенных полусинтетических пенициллинов, а также цефалоспоринов I поколения. Резистентность же к азитромицину встречается крайне редко. Во многих регионах мира практически 100% штаммов этого возбудителя чувствительны к азитромицину [6, 7].

Кроме трех данных возбудителей ИДП, особенно в возникновении внебольничных пневмоний, важную роль играют атипичные микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. В отношении этих возбудителей азитромицин проявляет высокую активность и устойчивых штаммов к нему пока не выявлено.

Таким образом, представленные данные о резистентности основных патогенов ИДП свидетельствуют о том, что в настоящее время серьезной проблемы с применением азитромицина при этих заболеваниях в большинстве регионах мира не существует. Это подтверждается и результатами многочисленных клинических рандомизирован-

ных исследований, проведенных в различных странах в течение последних 10 лет.

Согласно современным консенсусам по диагностике и лечению внебольничной пневмонии, а также хронического обструктивного бронхита, макролиды, и в первую очередь азитромицин, имеющий наиболее удобную схему применения, рассматриваются в качестве препаратов выбора у некоторых контингентов пациентов. Так, в руководстве Американского торакального общества по диагностике и лечению внебольничных пневмоний (2001) [14] выделены модифицирующие факторы, влияющие на риск появления отдельных возбудителей внебольничной пневмонии у взрослых. Причиной появления антибиотикорезистентных *S. pneumoniae* могут быть:

- возраст старше 65 лет;
- терапия β-лактамами в течение последних 3 мес;
- хронический алкоголизм;
- иммунодефицитные заболевания/состояния (включая терапию с использованием системных глюкокортикоидов),
- множественные сопутствующие заболевания внутренних органов.

Причинами появления грамотрицательных энтеробактерий:

- пребывание в домах престарелых;
- сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, хронические обструктивные заболевания легких) заболевания;
- множественные сопутствующие заболевания внутренних органов;
- проводимая антибактериальная терапия.

Причинами появления *Pseudomonas aeruginosa*:

- «структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазии);
- системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон в дозе выше 10 мг/сут);
- терапия антибиотиками широкого спектра действия продолжительностью более 7 дней в течение последнего месяца;
- истощение организма.

Назначение азитромицина или кларитромицина в виде монотерапии рекомендуется амбулаторным больным, не имеющим модифицирующих факторов риска. В качестве препаратов выбора эти же антибиотики могут быть использованы и у пациентов, находящихся в стационаре больных с нетяжелым течением заболевания без модифицирующих факторов риска, лечение которых проводят в отделениях общего профиля. При наличии модифицирующих факторов риска, а также у больных, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, целесообразно использовать комбинации β-лактамов с макролидами. В соответствии с приказом МЗ Украины № 311 от 30.12.1999 г. при внебольничной пневмонии монотерапия макролидами рекомендуется пациентам в возрасте до 60 лет с нетяжелым течением заболевания, без сопутствующей патологии. В остальных

же случаях макролиды следует применять в комбинации с β-лактамами антибиотиками. В этом же приказе в перечне рекомендуемых для эмпирической терапии инфекционных обострений хронического обструктивного бронхита предлагается использование макролидов. В то же время А.Г. Чучалин и соавторы [15] считают целесообразным ограничить применение антибиотиков этой группы в качестве препаратов выбора у лиц в возрасте до 65 лет с нетяжелым течением заболевания (ОФВ₁>50%), при отсутствии факторов риска неэффективности терапии и с частотой обострения заболевания в течение 1 года менее четырех раз.

Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых сравнительных исследований по изучению эффективности азитромицина у больных с внебольничной пневмонией был проведен D. Sontoroulos-Ioannidis и соавторами [16]. Испытания осуществили в период с 1990 по 1999 г. и в них было включено 1564 пациента с нетяжелым течением заболевания. В 8 исследованиях использовали 3-дневный, а в остальных 7—5-дневный курс приема азитромицина, при этом общая доза антибиотика составляла 1500 мг. Во всех исследованиях клинический эффект оценивали на 10-й день лечения. В качестве препаратов сравнения применяли 18 антибиотиков: эритромицин (n=6), рокситромицин (n=2), джозамицин (n=2), кларитромицин (n=3), цефаклор (n=2), амоксициллин/клавулановую кислоту (n=2) и бензилпенициллин (n=1). В 3 испытаниях для сравнения использовали по 2 антибиотика.

Отсутствие клинического эффекта установлено у 56 (6%) из 928 пациентов, лечившихся азитромицином, и у 72 (10%) из 736, принимавших антибиотики сравнения. Авторы пришли к выводу, что использование азитромицина значительно снижает риск клинической неэффективности терапии у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией по сравнению с применением других анализируемых антибиотиков.

При метаанализе 39 исследований, данные которых были опубликованы в 1990—2000 гг., установлена хорошая переносимость азитромицина у больных с инфекциями нижних дыхательных путей. В целом лечение данным антибиотиком было прекращено вследствие развившихся побочных эффектов у 23 (0,7%) из 3487 больных. При использовании препаратов сравнения терапия была прекращена у 4; 0,9; 2 и 3% больных, получавших соответственно амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, эритромицин и цефаклор [16].

Эффективность и безопасность азитромицина изучали у пациентов с нетяжелым течением внебольничной пневмонии и в Украине. Так, в проведенном нами проспективном рандомизированном исследовании [17] результаты лечения азитромицином сравнивали с таковыми при использовании мидекамицина, амоксициллина/клавулановой кислоты и бензилпенициллина. Всего в исследование было включено 104 больных в возрас-

те от 18 лет до 21 года, проходивших срочную службу в Вооруженных силах Украины. Анализ полученных данных позволил сделать заключение о практически одинаковой высокой клинической эффективности изучаемых антибиотиков. При этом положительные результаты лечения во всех группах наблюдения были достигнуты более чем в 96% случаев.

Между группами больных не было выявлено достоверных отличий и в частоте возникновения неблагоприятных явлений во время лечения. Все неблагоприятные явления были незначительно выраженными и не требовали отмены или коррекции терапии.

Выполненный фармакоэкономический анализ позволил отметить преимущества мидекамицина и азитромицина перед парентеральным введением бензилпенициллина и пероральным приемом амоксициллина/клавуланата.

В 21 рандомизированном исследовании сравнивали результаты применения азитромицина при инфекционном обострении хронического бронхита с 22 антибиотиками различных классов. Метаанализ результатов этих исследований был проведен В. Varsic и соавторами [18]. Всего в эти исследования было включено 3565 больных, из которых клиническая эффективность изучена у 3263 пациентов. У 1686 больных с обострением хронического бронхита использовали азитромицин (препарат в дозе 1,5 г принимали в течение 3 или 5 дней), а у 1577 пациентов — антибиотики сравнения. В качестве препаратов сравнения назначали аминопенициллины (амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам), макролиды (klarитромицин, рокситромицин, диритромицин), цефалоспорины (цефаклор, цефуросим аксетил), фторхинолоны (моксифлоксацин, цiproфлоксацин) и рифампицин в течение 5–10 дней.

В целом в группе больных, получавших азитромицин, клинический эффект был отмечен в 89,7% случаев, а в группе пациентов, получавших антибиотики сравнения, — в 88,3% случаев. Лишь в одном исследовании 3-дневный курс лечения азитромицином был достоверно менее эффективным, чем 8-дневный курс лечения амоксициллином/клавулановой кислотой [19]. В остальных же случаях результаты лечения практически не отличались ($p > 0,05$).

Столь же высокой в группах сравнения оказалась и бактериологическая эффективность: при использовании азитромицина была достигнута эрадикация возбудителя в 87,7%, а при назначении других антибиотиков — в 88,4% случаев ($p > 0,05$). Побочные эффекты возникали практически с одинаковой частотой (соответственно в 12,4 и 12,2% случаев).

На основании проведенного анализа авторы пришли к заключению об эквивалентности клинической и бактериологической эффективности, а также безопасности азитромицина и антибиоти-

ков сравнения при лечении больных с инфекционными обострениями хронического бронхита.

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению инфекций верхних дыхательных путей, в качестве препаратов первого ряда рассматриваются пенициллины и цефалоспорины. Макролиды же следует применять лишь у пациентов с нетяжелым течением заболевания при наличии аллергии к β -лактамам. В то же время, по мнению многих специалистов, эффективность макролидов в лечении инфекций верхних дыхательных путей не уступает таковой при использовании антибиотиков пенициллиновой группы.

С.В. Моисеев и И.Б. Левшин [20] провели анализ клинических исследований по изучению эффективности азитромицина при стрептококковом тонзиллите/фарингите и остром синусите. Поиск клинических исследований был осуществлен в электронной базе данных Medline по ключевому слову «азитромицин» с 1991 по 2001 г. Авторы отбирали только рандомизированные контролируемые исследования, в которые было включено не менее 50 больных.

Клиническую и бактериологическую эффективность азитромицина изучали в 8 исследованиях ($n=1757$), при этом антибиотик применяли в течение 3 дней в суммарной дозе 1500 мг. В 4 исследованиях пациенты групп сравнения получали стандартный 10-дневный курс лечения феноксиметилпенициллином, в 2 — макролиды (эритромицин и klarитромицин) и в 2 — цефалоспорины (цефтибутен и цефаклор). Во всех исследованиях клинические результаты лечения были сопоставимы ($p > 0,05$). В то же время в одном испытании частота эрадикации *Streptococcus pyogenes* в группе принимавших азитромицин была достоверно ниже, чем в группе принимавших феноксиметилпенициллин (55 и 80% соответственно через 17–57 дней, $p < 0,001$). Тем не менее, в 3 других исследованиях бактериологическая эффективность азитромицина и феноксиметилпенициллина была одинаково высокой. Например, в наиболее крупном сравнительном исследовании с участием 489 детей эрадикация стрептококка отмечена у 98 и 92% больных, получавших азитромицин и феноксиметилпенициллин соответственно.

В 5 исследованиях изучали эффективность 3-дневных курсов терапии азитромицином у больных с острым синуситом ($n=1061$). В 3 исследованиях больные группы сравнения получали амоксициллин/клавулановую кислоту, в 1 — феноксиметилпенициллин и в 1 — плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании было отмечено преимущество азитромицина перед плацебо в первые 10–12 дней лечения. В остальных исследованиях результаты применения азитромицина и препаратов сравнения были сопоставимы ($p > 0,05$), хотя в 2 испытаниях было установлено, что при использовании азитромицина возникал более быстрый эффект, чем при использовании амоксицилли-

на/клавулановой кислоты. В одном исследовании при назначении азитромицина также реже отмечены нежелательные явления.

Таким образом, представленные данные о резистентности основных возбудителей ИДП, об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики, а также результаты многочисленных проспективных рандомизированных сравнительных исследований, проведенных в последнее десятилетие в различных странах мира, убедительно свидетельствуют о целесообразности применения и высокой эффективности азитромицина в форме таблеток у больных с нетяжелым течением внебольничной пневмонии, инфекционного обострения хронического бронхита, стрептококкового тонзиллита/фарингита и острого синусита. Следует также отметить, что важным достоинством азитромицина, особенно при использовании его в амбулаторных условиях, является простой и удобный способ дозирования, который позволяет значительно повысить такой показатель, как комплайнс.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Foulds G., Shepard R., Johnson R.* (1990) The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.*, 25(Suppl. A): 73–82.
2. *Amsden G.* (1999) Pharmacological considerations in the emergence of resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 11(Suppl. 1): 7–14.
3. *Amsden G.* (2001) Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *Int. J. Antimicrob. Agent*, 18(Suppl. 1): 11–15.
4. *Read R., Morrissey I., Ambler J.* (2002) Respiratory tract infections and fluoroquinolones. London, 85 p.
5. The Alexander Project (1999) Latest susceptibility data from community-acquired lower respiratory tract infections. GlaxoSmithKline (data on file).
6. *Critchley I., Blosser-Middleton R., Jones M. et al.* (2002) Antimicrobial resistance among respiratory pathogens collected in Thailand during 1999–2000. *J. Chemother.*, 14(2): 147–154.
7. *Blondeau J., Vaughan D., Laskowski R. et al.* (2001) Susceptibility of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* to oral antimicrobial agents. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 17(6): 457–464.
8. *Doern G., Heilmann K., Huynh H. et al.* (2001) Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45(6): 1721–1729.
9. *Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решецько Г.К. и др.* (1999) Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, 1(1): 31–39.
10. *Felmingham D.* (2002) Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT global surveillance study. *J. Infect.*, 44(Suppl. A): 1–8.
11. *Talon D., Estavoyer J., Dupont M. et al.* (1998) Phenotypic and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the nasopharyngeal specimens of children in day-care centers in eastern France. *Proceeding of the 38th ICAAC*, Sept. 24–27, San Diego, 1998, California, p. 122.
12. *Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решецько Г.К. и др.* (2002) Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, 4(1): 33–41.
13. *Сидоренко С.В.* (2002) Азитромицин и другие макролидные антибиотики. *Клин. антибиотикотер.*, 1: 11–14.
14. American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia (2001) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163: 1730–1754.
15. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С.* (2002) Инфекции нижних дыхательных путей. В кн.: Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (ред.) *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Боргес, Москва, с. 219–225.
16. *Contopoulos-Ioannidis D., Ioannidis J., Chew P., Lau J.* (2001) Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 48: 691–703.
17. *Мухін О.О., Дзюблик О.Я., Канітан Г.Б. та ін.* (2000) Фармакоеконічний аналіз антибактеріальної терапії хворих на позалікарняну пневмонію з нетяжким перебігом. *Укр. хіміотерапевт. журн.*, 3: 30–35.
18. *Barsic B., Klinar I., Strugar Sujica J.* (2002) Meta-analysis of azithromycin in the treatment of acute infectious exacerbation of chronic bronchitis. *ICMAS 6*, Bologna, Poster 16.
19. *Beghi G., Berni F., Carratu L. et al.* (1995) Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J. Chemother.*, 7(2): 146–152.
20. *Мусеев С.В., Левшин И.Б.* (2001) Азитромицин: старые и новые показания. *Клин. фармакол. тер.*, 10: 52–58.