

DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.011

Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19. Преимущества и эффективность применения диспергируемой формы в амбулаторных условиях

Д. С. Суханов^{*, **, 1}, доктор медицинских наук

В. С. Марьюшкина^{*}

Д. Ю. Азовцев^{**}

С. В. Оковитый^{*}, доктор медицинских наук, профессор

^{*} ФГБОУ ВО СПбГХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

^{**} СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 12», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье рассмотрена сочетанная инфекция SARS-CoV-2 с другими возбудителями инфекций нижних дыхательных путей. Особое внимание уделено сочетанной вирусно-бактериальной инфекции, развившейся в амбулаторных условиях. Рассмотрены патогенетические механизмы COVID-19, предрасполагающие к развитию внебольничной пневмонии и их дифференциально-диагностические критерии. Подчеркнута необходимость обоснованного назначения антибиотиков. Авторами также указано отсутствие в настоящее время в литературе точных данных о преобладающих возбудителях пневмонии при COVID-19. Проанализирован алгоритм эмпирической антибактериальной терапии внебольничных пневмоний на фоне COVID-19 в амбулаторных условиях с позиций современных методических рекомендаций с акцентом на лекарственные формы для приема внутрь. Рассмотрены показания к назначению макролидов, особенности клинического применения азитромицина с учетом его спектра действия. Показаны преимущества азитромицина в сравнении с другими макролидами (кларитромицин, джозамицин), рассмотрены его иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, а также рассмотрены точки приложения азитромицина в терапии осложненной инфекции SARS-CoV-2. С позиций фармакокинетических/фармакодинамических особенностей азитромицина (в отличие от остальных макролидов) обладает зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, а следовательно, максимальная эрадикация микроорганизмов при его введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время, в течение которого сохраняется эта концентрация, менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой — степень и скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Оценены преимущества лекарственной формы «таблетки диспергируемые» в сравнении с традиционными лекарственными формами для приема внутрь. Проанализированы фармакокинетические преимущества диспергируемых таблеток в виде их улучшенной биодоступности, их благоприятный профиль безопасности и удобство применения у различных категорий пациентов, а также потенциально более высокая клиническая эффективность.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, антибактериальная терапия, азитромицин, таблетки диспергируемые.

Для цитирования: Суханов Д. С., Марьюшкина В. С., Азовцев Д. Ю., Оковитый С. В. Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19. Преимущества и эффективность применения диспергируемой формы в амбулаторных условиях // Лечащий Врач. 2021; т. 24 (9): 59-64. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.011

Azithromycin in the complex therapy of COVID-19. Advantages and effectiveness of the use of the dispersed form in outpatient settings

D. S. Sukhanov^{*, **, 1}, V. S. Maryushkina^{*}, D. Yu. Azovtsev^{**}, S. V. Okovity^{*}

^{*} Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

^{**} Tuberculosis Dispensary № 12, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Abstract. The article considers the combined infection of SARS-CoV-2 with other pathogens of lower respiratory tract infections. Special attention is paid to a mixed viral-bacterial infection that developed in an outpatient setting. The pathogenetic mechanisms of COVID-19 predisposing to the development of community-acquired pneumonia and their differential diagnostic criteria are considered. The necessity of reasonable prescribing of antibiotics is emphasized. The authors also point out the current lack of accurate data in the literature on the predominant pathogens of pneumonia in COVID-19. The algorithm of empirical antibacterial therapy of community-acquired pneumonia

¹ Контактная информация: dmitriysukhanovl@mail.ru

against the background of COVID-19 in outpatient settings is analyzed from the standpoint of modern methodological recommendations with an emphasis on dosage forms for oral administration. Indications for the appointment of macrolides, features of the clinical use of azithromycin, taking into account its spectrum of action, are considered. The advantages of azithromycin in comparison with other macrolides (clarithromycin, josamycin) are shown, its immunomodulatory and anti-inflammatory effects are considered. From the standpoint of pharmacokinetic / pharmacodynamic features, azithromycin (unlike other macrolides) has a concentration-dependent bactericidal effect, and therefore, the maximum eradication of microorganisms upon its administration is observed at a concentration that exceeds the minimum inhibitory concentration by about 10 times, while the time during which this concentration is retained, less significantly. On the one hand, this is associated with the possibility of its single use, and on the other, the degree and rate of absorption in the gastrointestinal tract directly determine the concentration of the drug in the tissues, and hence the clinical efficacy. The points of application of azithromycin in the treatment of SARS-CoV-2 infection are considered. The advantages of the dosage form of the dispersed tablet in comparison with traditional dosage forms for oral administration are evaluated. The pharmacokinetic advantages of dispersed tablets in the form of their improved bioavailability, their favorable safety profile and ease of use in various categories of patients, as well as potentially higher clinical efficacy are analyzed. **Keywords:** COVID-19, pneumonia, antibacterial therapy, azithromycin, dispersible tablets.

For citation: Sukhanov D. S., Maryushkina V. S., Azovtsev D. Yu., Okovity S. V. Azithromycin in the complex therapy of COVID-19. Advantages and effectiveness of the use of the dispersed form in outpatient settings // *Lechaschy Vrach*. 2021; vol. 24 (9): 59-64. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.011

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции (COVID-19) отличается вариабельностью тяжести течения от легких проявлений острой респираторной вирусной инфекции до пневмонии с острой дыхательной недостаточностью и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса и инфекционно-токсического шока [1]. Несмотря на успехи в изучении патогенеза развития ОРДС при тяжелом течении COVID-19, определяющего тяжесть состояния, течение заболевания и прогноз, определенное практическое значение сохраняет и сочетанная этиологическая роль SARS-CoV-2 в совокупности с другими возбудителями инфекций нижних дыхательных путей (вирусы, бактерии). Присоединение бактериальной инфекции может клинически манифестировать как параллельно с развитием вирусной пневмонии на начальных этапах (сочетанная вирусно-бактериальная пневмония), так и в период реконвалесценции (вторичная бактериальная пневмония), дополняя морфологическую картину вирусного (преимущественно интерстициального) поражения легочной ткани появлением внутриальвеолярной экссудации [2, 3].

В настоящее время имеется ограниченное число данных о частоте сочетанного поражения легких на фоне новой коронавирусной инфекции. По разным данным частота вирусной коинфекции на фоне COVID-19 составляет от 0% до 19% [4, 5], в то же время сочетанная вирусно-бактериальная инфекция легочной ткани встречается редко, не превышая 3,5-7,7% [6-8]. Следует отметить недостаточное количество данных о доминирующих микроорганизмах, вызывающих микст-поражение.

Проявления дыхательной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести на фоне COVID-19 обычно связаны с основным заболеванием и не требуют антибактериальной терапии в случае отсутствия лабораторного подтверждения сочетанной вирусно-бактериальной инфекции. Прогрессирование респираторной симптоматики и явлений дыхательной недостаточности в указанной группе пациентов определяется исключительно прогрессированием вирусной инфекции, требуя респираторной поддержки в отсутствие дополнительной антибиотикотерапии.

Иная ситуация возникает при ухудшении симптоматики у амбулаторного или госпитализированного пациента на фоне клинического улучшения, что ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием и может трактоваться как вне- или внутрибольничная пневмония, которая расценивается как

вторичная бактериальная пневмония, осложняющая течение COVID-19. По данным метаанализа, проведенного Langford и соавт. (2020), включавшего 24 исследования, вторичная бактериальная инфекция регистрировалась в 14,3% случаев COVID-19, преобладая в когорте пациентов, находящихся в критическом состоянии [9]. Для подтверждения этиологической роли вторичной микрофлоры необходимо проведение идентификации возбудителя бактериологическими методами (в случае бактериальной флоры) и ПЦР (хламидийно-микоплазменная инфекция) [10].

Антибактериальная терапия показана при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, повышение уровня прокальцитонина). В то же время при отсутствии указанных признаков бактериальной пневмонии даже положительные результаты культурального исследования в сочетании с клинической картиной могут говорить о колонизации данными возбудителями верхних дыхательных путей, особенно у пациентов с недавно перенесенной пневмонией или анатомическими аномалиями дыхательных путей [11].

Вторичная бактериальная пневмония у пациентов, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких, протекает аналогично госпитальной пневмонии и требует соблюдения принципов ее лечения: активного применения антибиотиков широкого спектра действия с охватом метициллинрезистентного стафилококка, неспорообразующих грамотрицательных бактерий (в частности, синегнойной палочки) и, возможно, других полирезистентных микроорганизмов [12].

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости бактериальной инфекции на фоне COVID-19 (6,9% от общего числа больных), антибактериальная терапия была назначена более чем в 70% случаев, не имея на то достаточных оснований [9]. В то же время следует отметить и возможность развития внегоспитальной пневмонии (ВП) на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентов, не имеющих потребности в госпитализации, что требует коррекции терапии пациентов указанной группы.

Защита нижних дыхательных путей от попадания инфекции обеспечивается механическими факторами (аэродинамическая фильтрация, дихотомическое ветвление бронхов, надгортанник, мукоцилиарный клиренс, а также кашлевой рефлекс), а также факторами врожденного и адаптивного иммунитета [13]. Внедрение SARS-CoV-2 в дыхательные пути

человека вызывает подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия и сопровождается гибелью эпителиоцитов [14]. Вирус *SARS-CoV-2* проникает через слизистую оболочку носа, гортани, бронхиального дерева и альвеол в периферическую кровь [11] с последующим поражением целевых органов — легких, органов пищеварительного тракта, сердца, почек, клетки которых экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2. Однако предполагается, что основной первоначальной мишенью вируса *SARS-CoV-2* являются эпителиоциты легких. В то же время, по мнению В. А. Цинзерлинга и др. (2020), четкие данные о характере морфологических изменений при легком течении инфекции отсутствуют и, вероятно, не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и катаральных явлений [15].

Основным патогенетическим механизмом инфицирования респираторных отделов легких и развития внебольничной пневмонии на фоне COVID-19 является аспирация содержимого ротоглотки. В условиях подавления мукоцилиарного клиренса под действием вируса создаются условия для интенсивного размножения и колонизации альвеол микроорганизмами, колонизирующими слизистую ротоглотки, прежде всего микрофлорой верхних дыхательных путей — *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Менее значимым путем попадания возбудителя в альвеолы является ингаляция микробного аэрозоля, содержащего облигатно патогенные микроорганизмы. Гематогенное и прямое распространение возбудителя из внелегочных очагов инфекции существенного значения не имеет.

Первоначальной тактической задачей терапии любой ВП является определение степени тяжести заболевания и выбор места лечения. Для этих целей в амбулаторных условиях наиболее удобной и простой в использовании является шкала CRB-65, предусматривающая категоричную оценку наличия нарушений сознания, частоты дыхания, артериального давления и возраста пациента [16]. С учетом оценки состояния пациента по указанной шкале терапия пневмонии может осуществляться в амбулаторных условиях или в условиях стационара.

Для лечения ВП используют антибактериальную терапию, адекватную респираторную поддержку, а также своевременное выявление и лечение декомпенсации или обострения сопутствующих заболеваний. Независимо от места проведения лечения, основным его направлением является антибактериальная терапия, назначение которой должно быть произведено в максимально короткие сроки (не более 8 часов, а в случае тяжелого течения — не более 4 часов с момента верификации диагноза). Учитывая сложности микробиологической диагностики пневмоний, к которым относятся отсутствие мокроты, трудности определения внутриклеточных возбудителей, наличие исходной колонизации дыхательных путей, возможность приема антибактериального средства до момента выявления возбудителя, длительность получения микробиологических результатов, антибактериальная терапия имеет эмпирический характер.

Следует отметить, что терапия нетяжелой ВП на фоне COVID-19, развившейся вне стационара или в первые 48 часов с момента госпитализации, соответствует таковой внебольничной пневмонии без сочетания с новой коронавирусной инфекцией [10]. В терапии нетяжелой ВП в амбулаторных условиях предпочтение отдают монотерапии с использованием пероральных антибактериальных препаратов (АБП) с высокой биодоступностью. С учетом эмпи-

рического назначения антибиотиков при этом заболевании, принципиально важным аспектом терапии нетяжелой ВП в амбулаторных условиях является выделение двух основных групп пациентов, различающихся по предполагаемой этиологии ВП и, соответственно, по тактике применения АБП. При разделении на указанные группы учитываются следующие факторы:

- прием за последние 3 мес системных АБП длительностью ≥ 2 дней;
- наличие хронических сопутствующих заболеваний, увеличивающих вероятность этиологической роли возбудителей, продуцирующих бета-лактамазы (*S. aureus*, *Enterobacteriaceae* spp., *H. influenzae*), — сахарный диабет, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, грипп, ВИЧ-инфекция.

В ряде случаев важно учитывать риск инфицирования полирезистентным *S. pneumoniae*, в частности пребывание в соответствующих регионах и наличие детей, посещающих дошкольные учреждения. Однако выделение указанной подгруппы пациентов, требующих применения высоких доз пероральных аминопенициллинов, не нашло отражения во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 11 от 7.05.2021).

У пациентов без сопутствующих хронических заболеваний, не принимавших за последние 3 мес системные АБП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска инфицирования редкими или полирезистентными возбудителями, доминирующими этиологическими факторами развития ВП являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Соответственно, в качестве препарата первой линии используется представитель аминопенициллинов с высокой биодоступностью — амоксициллин, сохраняющий высокую антипневмококковую активность в 96% случаев. Однако следует иметь в виду высокую активность аминопенициллинов в отношении энтерококков (прежде всего *E. faecalis*) и анаэробов, что является нежелательным в терапии внебольничной пневмонии нетяжелого течения, поскольку увеличивает частоту клинически значимых расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (более 20%) и может негативно сказаться на приверженности лечению пациентов [17].

В качестве препаратов 2-й линии рассматриваются макролиды (джозамицин, кларитромицин и представитель азалидов — азитромицин). В контексте современных клинических рекомендаций представители данной группы препаратов показаны при плохой переносимости амоксициллина, а также аллергических реакциях на бета-лактамы антибиотиков в анамнезе. Макролиды являются препаратами выбора при наличии клиничко-эпидемиологических данных, свидетельствующих о ВП, вызванной внутриклеточными возбудителями (*M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*), ввиду отсутствия активности любых представителей класса бета-лактамов в отношении указанных патогенов. Кроме того, добавление макролидов к бета-лактамам антибиотикам при стартовой терапии нетяжелой ВП у госпитализированных пациентов улучшает прогноз и снижает длительность пребывания в стационаре, делая оправданной в данной ситуации комбинированную антибактериальную терапию. Следует отметить меньшую частоту побочных реакций со стороны ЖКТ на фоне применения макролидов в сравнении с пероральными аминопенициллинами (5% у азитромицина vs более 20% у амоксициллина), что позволяет считать их одними из наиболее безопасных АБП.

При внутригрупповом сравнении препаратов следует отметить более высокую активность кларитромицина и особенно азитромицина в отношении *H. influenzae*, которая занимает второе место по частоте возбудителей ВП и устойчивость которой к амоксициллину в РФ превышает 10% [13]. Следует подчеркнуть практически полное отсутствие описанных резистентных к азитромицину штаммов в РФ, а также высокую активность препарата в отношении *M. catarrhalis*, вызывающей ВП у больных обструктивными заболеваниями легких. Следует также учитывать, что кларитромицин рекомендован Маастрихтским соглашением в схемах эрадикации *H. pylori*, что, при широком его использовании, будет способствовать росту частоты неудач эрадикационной терапии и делает неоправданным его широкое применение в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Дополнительными преимуществами азитромицина являются возможность приема 1 раз в сутки и длительный постантибиотический эффект, связанный с сохранением терапевтических концентраций препарата в тканях до 7 сут после прекращения приема, что обособливает терапию короткими курсами.

Определенные преимущества в лечении ВП имеет и 16-членный макролид джозамицин, имеющий крупные размеры молекулы, что ограничивает активное выведение препарата из бактериальной клетки *S. pneumoniae*, препятствуя формированию резистентности к препарату по указанному механизму. В то же время существенным механизмом резистентности к макролидам остается модификация мишени, т. е. метилирование аденина в 23S-РНК рибосомальной 50S-субъединицы, которое не зависит от размера молекулы [18]. Недостатками джозамицина являются относительно высокая цена и необходимость двух- или трехкратного приема в течение суток. Вышесказанное свидетельствует об отсутствии видимых преимуществ джозамицина в сравнении с азитромицином.

Дополнительно следует отметить и неантибактериальные иммуномодулирующие эффекты макролидов и, в частности, азитромицина [19]. Активируя бактерицидные свойства нейтрофилов и макрофагов на начальных этапах патологического процесса, на этапах разрешения воспаления азитромицин способствует апоптозу нейтрофилов, препятствуя выбросу медиаторов воспаления, вторичной альтерации тканей и хронизации процесса, а также подавлению так называемого окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь оксида азота, которые также способны повреждать клетки и ткани.

Следует отметить, что макролиды ингибируют как синтез, так и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа, а также усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов (интерлейкины-2, 4, 10) [20]. Азитромицин, в отличие от ряда других макролидов, например кларитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [21]. Кроме того, в литературе активно обсуждались стимуляция альвеолярных макрофагов азитромицином и повышение резистентности эпителиальных клеток дыхательных путей, что ускоряет разрешение воспаления [22].

Помимо рекомендованного применения азитромицина в терапии внебольничной пневмонии, осложнившей течение новой коронавирусной инфекции (по данным последней версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной

инфекции (версия 11 от 7.05.2021)), в обзоре D. Echeverría-Esnaletal (2021) описываются 7 возможных точек приложения препарата и при неосложненной COVID-19 [23]. Среди возможных механизмов его действия, включающего противовирусную и противовоспалительную активность, описываются нарушение связывания и эндоцитоза SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента, снижение активности CD4+ Т-лимфоцитов и подавление продукции провоспалительных цитокинов, снижение пролиферации фибробластов и подавление синтеза коллагена, а также стабилизация трансэпителиального барьера клеток респираторного эпителия и улучшение мукоцилиарного клиренса [23, 24]. Подчеркивается, что применение азитромицина при COVID-19 представляется перспективным, однако имеется недостаточно данных о его изолированной эффективности.

На фармацевтическом рынке РФ присутствуют как пероральные (таблетки, суспензия, капсулы, таблетки диспергируемые), так и парентеральные (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий) лекарственные формы препарата азитромицин для системного применения.

Для лечения инфекций в амбулаторной практике основным способом введения препаратов остается пероральный. Следует отметить отсутствие видимых преимуществ парентерального применения АБП в лечении нетяжелых инфекций, что было показано на примере бета-лактамов антибиотиков [25]. Внутривенное введение препаратов, в том числе и азитромицина, показано только при тяжелой пневмонии при развитии централизации кровообращения и выраженном нарушении процессов всасывания в ЖКТ.

Одним из существенных требований к пероральным лекарственным формам является высокая биодоступность [26]. В частности, при сравнении ампициллина и амоксициллина, имеющих одинаковый спектр антибактериальной активности, первый не подходит для перорального применения ввиду низкой биодоступности, что снижает концентрацию препарата в системном кровотоке, параллельно увеличивая степень его негативного воздействия на нормальную микрофлору ЖКТ.

Одним из путей повышения биодоступности при пероральном введении препаратов, в частности азитромицина, является их применение в форме таблеток, диспергируемых в соответствующем растворителе с образованием перед применением суспензии, т. е. таблеток диспергируемых. Данная лекарственная форма обеспечивает равномерную дисперсию частиц действующего вещества, отличаясь от суспензий, применение которых у взрослых ограничивает необходимость соблюдения оптимального соотношения «антибиотик/стабилизатор», что не позволяет создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества [27]. Таблетки диспергируемые производятся по технологии прессования с применением гранулирования, что, в отличие от традиционных пероральных лекарственных форм, обеспечивает большую равномерность дозирования и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики. Указанная лекарственная форма в течение короткого времени образует в водной среде дисперсную взвесь частиц (суспензию) с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества. Следует отметить, что диспергируемые таблетки в целом имеют более стабильную кинетику растворения и меньшую зависимость от pH среды в сравнении с традиционными формами [27].

Основные преимущества диспергируемых таблеток были показаны на примере бета-лактамов антибиотиков

и тетрациклинов, однако являются справедливыми и для других лекарственных препаратов, выпускаемых в аналогичной лекарственной форме [27, 28].

Среди преимуществ таблеток диспергируемых отмечена улучшенная биодоступность, связанная с увеличением абсорбции препарата в тонкой кишке, которая сочеталась с улучшенной переносимостью. Несмотря на то, что в отличие от бета-лактамов антибиотиков макролиды неактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, представители которых входят в состав нормальной микрофлоры кишечника, они могут вызывать расстройства со стороны ЖКТ, обусловленные прямой стимуляцией моторики через мотилиновые рецепторы (мотилинподобное действие) [18]. По-видимому, при уменьшении времени пребывания препарата в кишечнике и увеличении степени его абсорбции с уменьшением остаточных количеств, возможность возникновения указанного побочного эффекта будет уменьшаться.

С позиций фармакокинетических/фармакодинамических особенностей азитромицин (в отличие от остальных макролидов) обладает зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, а следовательно, максимальная эрадикация микроорганизмов при его введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время, в течение которого сохраняется эта концентрация, менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой — степень и скорость абсорбции в ЖКТ напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Исходя из этого, применение азитромицина в форме диспергируемых таблеток может оказаться более клинически эффективным в сравнении с таблетками, покрытыми оболочкой.

Азитромицин в форме диспергируемых таблеток представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Азитромицин Экспресс в рамках линейки антибиотиков «Экспресс», которая включает в себя также препараты Амоксициллин Экспресс, Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, Доксициклин Экспресс и Цефиксим Экспресс.

Нельзя не отметить удобство применения лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток, что связано с возможностью диспергирования таблетки в растворителе с приготовлением суспензии и отсутствием необходимости проглатывания таблетки целиком [29]. Это актуально при крупном размере таблетки, в детском возрасте, а также при наличии у пациента дисфагии той или иной степени выраженности. Следует отметить, что использование лекарственного препарата в форме суспензии неизбежно увеличивает риск ошибок дозирования [27]. Это, с одной стороны, может привести к недостаточной эффективности препарата в связи с уменьшением его концентрации в легочной ткани, а с другой — увеличить риск неблагоприятных побочных реакций со стороны ЖКТ. Применение таблеток диспергируемых позволяет исключить возможность этих ошибок в связи с тем, что одна доза суспензии полностью представлена в одной диспергируемой таблетке.

Следует также учитывать, что применение пероральной лекарственной формы азитромицина в форме таблетки диспергируемые рекомендуется при лечении нетяжелой ВП у госпитализированных пациентов в случае, если госпитализация произошла по немедицинским показаниям (например, невозможность обеспечить адекватное лечение амбулаторно).

С позиций рациональной антибиотикотерапии важно отметить недопустимость использования фторхинолонов на амбулаторном этапе в качестве препаратов 1-й линии лечения ВП. Это связано как с ростом резистентности к ним возбудителей, так и с неблагоприятным профилем безопасности этих препаратов, что требует тщательного мониторинга неблагоприятных побочных эффектов. В частности, по данным С.Н. Козлова и др. (2016) резистентность *S. pneumoniae* к левофлоксацину составила примерно 16% с тенденцией к дальнейшему росту [30]. При этом проявления кардио-, нейро- и артротоксичности должны ограничивать их амбулаторное применение [26]. Следует также отметить востребованность «респираторных» фторхинолонов в терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с неуклонным ростом резистентности к ним, что делает необходимым держать эти препараты в резерве (2-я и 3-я линия терапии), по возможности не применяя на амбулаторном этапе лечения.

В заключение следует подчеркнуть возможность развития ВП в условиях высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), требующих обязательного назначения эмпирической антибактериальной терапии. Одним из стартовых препаратов терапии ВП в амбулаторных условиях является азитромицин, проявляющий высокую антибактериальную активность в отношении актуальных возбудителей, включая внутриклеточные патогены, а также воздействующий на ряд звеньев патогенеза патологического процесса, вызванного самим коронавирусом. Оптимальной лекарственной формой азитромицина являются диспергируемые таблетки, имеющие преимущества фармакокинетики, удобства применения и, вероятно, более высокую клиническую эффективность. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Никиторов В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архив внутренней медицины. 2020; № 2: 87-93.
[Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Ya., Yankovskaya Ya. D., Burova S. V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects // Arkhiv' vnutrenney meditsiny. 2020; № 2: 87-93.]
2. Van der Sluijs K. F., van der Poll T., Lutter R., Juffermans N. P., Schultz M. J. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza — pathogenesis and clinical implications // Crit. Care. 2010; 14 (2): 219.
3. Wu C. P., Adhi F., Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19 // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020; 87 (11): 659-663.
4. Ding Q., Lu P., Fan Y., Xia Y., Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China // J. Med. Virol. 2020; 92 (9): 1549-1555.
5. Pongpirul W. A., Mott J. A., Woodring J. V., Uyeki T. M., MacArthur J. R., Vachiraphan A., Suwanvattana P., Uttayamakul S., Chunsuttiwat S., Chotpitayasunondh T., Pongpirul K., Prasithsirikul W. Clinical characteristics of patients hospitalized with coronavirus disease, Thailand // Emerg. Infect. Dis. 2020; 26 (7): 1580-1585.
6. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F. X., Chong M., Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // JAMA. 2020; 323 (16): 1612-1614.

7. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507-513.
8. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104364.
9. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D. R., Soucy J. R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (12): 1622-1629.
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 от 07.05.2021. М. 225 с.
[Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Versiya 11 ot 07.05.2021. M. P. 225.]
11. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // *N Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): C. 727-733.
12. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда; отв. ред. к.м.н., доцент Д. Н. Проценко, к.м.н., доцент Б. З. Белоцерковский: 2-е изд., пераб. И доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с.
[Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines / Pod red. akad. RAN B.R. Gelf'anda; отв. red. k.m.n., dotsent D. N. Protsenko, k.m.n., dotsent B. Z. Belotserkovskiy: 2-ye izd., perab. I dop. M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2016. P. 176].
13. Синопальников А. И., Фесенко О. В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с.
[Sinopal'nikov A. I., Fesenko O. V. Vnebol'nichnaya pnevmoniya. M.: GEOTAR-Media, 2017. p 112]
14. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. Патогенез COVID-19 // *Zdorov'erebenka*. 2020; 15 (2): 133-144.
[Abatur'ov A. Ye., Agafonova Ye. A., Krivusha Ye. L., Nikulina A. A. Pathogenesis of COVID-19 // *Zdorov'erebenka*. 2020; 15 (2): 133-144]
15. Цинзерлинг В. А., Васькова М. А., Васильева М. В., Исаков А. Н., Луговская Н. А., Наркевич Т. А., Суханова Ю. В., Семенова Н. Ю., Гусев Д. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (2): 5-11.
[Tsingerling V. A., Vashukova M. A., Vasil'yeva M. V., Isakov A. N., Lugovskaya N. A., Narkevich T. A., Sukhanova Yu. V., Semenova N. Yu., Gusev D. A. Questions of the pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19) // *Zhurnal infektologii*. 2020; 12 (2): 5-11.]
16. Титова О. Н., Кузубова Н. А., Волчков В. А., Козыпеев А. Г. Внебольничная пневмония в амбулаторной практике / Методические рекомендации для врачей-терапевтов (врачей общей практики). СПб: ООО «Печатный элемент», 2018. 20 с.
[Titova O. N., Kuzubova N. A., Volchikov V. A., Kozypev A. G. Community-acquired pneumonia in outpatient practice / Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey-terapevtov (vrachey obshchey praktiki). SPb, ООО «Pechatnyy element», 2018. P. 20]
17. Белобородова Н. В., Черненко Т. В., Богданов М. Б. Алгоритмы антибиотикотерапии в эпоху антибиотикорезистентности: изд. 3-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2019. 360 с.
[Beloborodova N. V., Chernen'kaya T. V., Bogdanov M. B. Algorithms of antibiotic therapy in the era of antibiotic resistance: ed. 3rd, rev. and add. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo». 2019. P. 360.]
18. Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs / [edited by] M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. McCarthy, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. Seventh edition. — 2018. Taylor & Francis Group. 4891 p.
19. Беловол А. Л. Клиническое значение фармакологических эффектов азитромицина // *Ліки України*. 2008; № 5: 34-39.
[Belovol A. L. Clinical significance of the pharmacological effects of azithromycin // *Liki Ukrainy*. 2008; № 5: 34-39.]
20. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest*. 2004; 125 (2 Suppl): 41S-51S.
21. Uriate S. M., Molestina R. E., Miller R. D., Bernabo J., Farinati A., Eiguchi K., Ramirez J. A., Summersgill J. T. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by Chlamydia pneumoniae infection and tumor necrosis factor- α // *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 1631-1636.
22. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G. H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia // *Antimicrob. Agents Chem.* 2006; 50 (5): 1805-1812.
23. Echeverria-Esnal D., Martin-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M. E., De-Antonio Cuscó M., Ferrández O., Horcajada J. P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19 (2): 147-163.
24. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines // *Drug Saf.* 2020; 43 (8): 691-698.
25. Wang C. Y., Lu C. Y., Hsieh Y. C., Lee C. Y., Huang L. M. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2004; 37 (1): 57-62.
26. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100Принт», 2016. 144 с.
[Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines / Pod red. S. V. Yakovleva, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skogo, T. V. Spichak. M.: Izdatel'stvo «Pre100Print», 2016. P. 144.]
27. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64 (3-4): 81-91.
[Zyryanov S. K., Baybulatova Ye. A. Use of new dosage forms of antibiotics as a way to increase the effectiveness and safety of antibiotic therapy // *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2019; 64 (3-4): 81-91.]
28. Ушкалова Е. А. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солютаб // *Врач*. 2007; № 3: 63-66.
[Ushkalova Ye. A. The value of dosage forms for rational antibiotic therapy // *Lekarstvennaya forma solyutab*. *Vrach*. 2007; № 3: 63-66.]
29. Таточенко В. К. Антибиотики в лекарственной форме Солютаб // *Фарматека*. 2010; № 14: 46-50.
[Tatochenko V. K. Antibiotics in the dosage form Solutab // *Farmakteka*. 2010; № 14: 46-50.]
30. Козлов С. Н., Козлов Р. С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017.
[Kozlov S. N., Kozlov R. S. Modern antimicrobial chemotherapy: A guide for physicians. 3rd ed., Rev. and add. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2017. P. 400.]