

Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ)

А.И. Синопальников

Адрес для переписки: Александр Игоревич Синопальников, aisyn@list.ru

Как показывает многолетний опыт клинического применения макролидов, эти препараты характеризуются наибольшей безопасностью. На фоне их применения нежелательные лекарственные реакции развиваются крайне редко. Одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков, особенно в амбулаторной практике, остается азитромицин. Он относительно безопасен у больных, не страдающих серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или не принимающих лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT.

Ключевые слова: макролиды, кардиотоксичность, азитромицин

Введение

Макролиды, появившиеся в клинической практике более 60 лет тому назад, и в настоящее время относятся к широко и повсеместно используемым антибиотикам, прежде всего при внебольничных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей [1, 2]. При этом, несмотря на рост устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидам в ряде регионов, этот класс антибиотиков продолжает удерживать позиции одного из наиболее часто назна-

чаемых больным внебольничной пневмонией [3, 4]. Статус макролидов укрепляется и все возрастающим числом доказательств их многочисленных иммуномодулирующих свойств и, как следствие, расширением круга показаний к их практическому применению (муковисцидоз, немукковисцидозные бронхоэктазы, хронический риносинусит, облитерирующий бронхолит и т.д.) [5].

Многодесятилетний опыт клинического применения макролидов позволил утвердиться во мнении, что данный класс антибиотиков относится к числу наиболее безопасных, а возникающие при их назначении нежелательные лекарственные реакции (НЛР) предсказуемы и относительно редки (табл. 1) [6].

С появлением «новых» макролидов (азитромицин, кларитромицин), характеризующихся среди прочего улучшенной фармакокинетикой, их популярность еще более возросла. Так, только в 2011 г. в США азитро-

мицин был назначен 40,3 млн амбулаторных больных [7].

Тем неожиданнее явилось опубликованное в мае 2012 г. заявление Food and Drug Administration (FDA) [8], предупреждавшее врачей о возможной связи между назначением азитромицина и увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и основанное на вышедшей в свет незадолго до этого статье W.A. Ray и соавт. [9]. После детального анализа этой статьи, а также неопубликованных результатов исследований, проведенных фирмой-производителем, в марте 2013 г. FDA выступило с официальным сообщением о связи применения азитромицина с удлинением интервала QT и риском развития потенциально фатальных нарушений сердечного ритма [10]. Эти заявления, а также соответствующие изменения, внесенные в инструкцию по применению препарата, вызвали обоснованное беспокойство среди клиницистов и инициировали широкую дискуссию о возможной связи приема азитромицина с удлинением интервала QT, развитием пируэтной желудочковой тахикардии (torsades de pointes, TdP) и увеличением сердечно-сосудистой смертности.

Удлинение интервала QT и тахикардия TdP

Интервал QT представляет собой временной промежуток от начала волны Q и до окончания волны T на электрокардиограмме, отражающих процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца [11]. Основываясь на результатах

Таблица 1. Основные НЛР на фоне применения макролидов и их влияние на различные органы и системы (с изменениями) [6]

Орган/система органов	Побочные эффекты
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота, диарея
Сердечно-сосудистая система	Удлинение интервала QT
Печень	Холестатический гепатит
Орган слуха	Транзиторная потеря слуха
Центральная нервная система	Нервно-психические расстройства

многочисленных популяционных исследований, принято считать, что нормальная продолжительность интервала QT у мужчин и женщин составляет < 430 мс и < 450 мс соответственно¹ [12]. В тех случаях, когда интервал QT превышает 500 мс (или удлиняется по сравнению с исходными значениями более чем на 60 мс), возрастает риск развития сердечно-сосудистых событий, включая нарушения сердечного ритма и внезапную смерть [13].

Удлинение интервала QT способно стать причиной так называемых ранних последеполяризаций (early after depolarizations), при достижении которыми порога потенциала действия может развиваться полиморфная желудочковая тахикардия TdP и, как следствие, фибрилляция желудочков, остановка сердца и внезапная смерть [14]. Впрочем, предсказание развития тахикардии TdP, основывающееся исключительно на факте удлинения интервала QT, не является надежным.

Помимо ряда генетических полиморфизмов, обуславливающих врожденный синдром удлинения интервала QT, риск развития данного электрофизиологического феномена возрастает у лиц пожилого и старческого возраста (чаще у женщин), при заболеваниях почек и печени с дисфункцией органов, дисэлектролитных расстройствах (гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциемия), брадикардии, приеме салуретиков и ряда других лекарственных средств (табл. 2) [15]. К числу последних относятся антиаритмические препараты (хинидин, прокаинамид, дизопирамид), антипсихотические препараты (зипрасидон, рисперидон, зимелидин, циталопрам), антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, мапротилин, доксепин, флуоксетин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), макролиды (эритромицин, кларитромицин) и др. [16]. А после публикации метаанализа W.A. Ray

Таблица 2. Распространенные ингибиторы цитохрома P450 и лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT [17]

Ингибиторы цитохрома P450	Сильные ингибиторы*	Умеренные ингибиторы**	Препараты, удлиняющие интервал QT
CYP1A2	Ципрофлоксацин, энноксацин, флувоксамин	Мексилетин, оральные контрацептивы, фенилпропаноламин, тиабендазол, zileuton	Дифенгидрамин, ондансетрон, пимозид, зипрасидон
CYP2C8	Гемфиброзил		Амиодарон
CYP2C9		Амиодарон, флуконазол, миконазол, оксандролон	Дифенгидрамин, вориконазол
CYP2C19	Флуконазол, флувоксамин, тиклопидин	Эзомепразол, флуоксетин, моклобемид, омепразол, вориконазол	Циталопрам, дифенгидрамин, доксепин, эсциталопрам, метадон, флуоксетин, вориконазол
CYP3A4	Боцепревир, кларитромицин, кониваптан, грейпфрутовый сок, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол	Ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, дарунавир/ритонавир, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил	Амиодарон, циталопрам, кларитромицин, дофетилид, эритромицин, эсциталопрам, кетоконазол, метадон, галоперидол, пимозид, кветиапин, тразодон, вориконазол, зипрасидон
CYP2D6	Бупропион, флуоксетин, пароксетин, хинидин	Дулоксетин, тербинафин	Циталопрам, дифенгидрамин, доксепин, эсциталопрам, ондансетрон, флуоксетин, пимозид, рисперидон

* Лекарственные средства, в пять и более раз повышающие площадь под фармакокинетической кривой (area under the curve, AUC) одновременно применяемых лекарственных средств, метаболизируемых ферментами цитохрома P450.

** Лекарственные средства, более чем в два раза, но менее чем в пять раз повышающие AUC лекарственных средств, метаболизируемых ферментами цитохрома P450.
Примечание. CYP – cytochrome (цитохром).

и соавт. [9] в этом списке стал упоминаться и азитромицин. Говоря о ятрогенном происхождении синдрома удлиненного интервала QT, следует упомянуть и возможные лекарственные взаимодействия, приводящие к созданию в плазме крови супратерапевтических концентраций препаратов, обладающих потенциальной кардиотоксичностью. Так, ингибиторы цитохрома P450 могут вызвать соответствующее замедление клиренса лекарственных субстанций, облада-

ющих способностью удлинять интервал QT (табл. 2) [17].

Лекарственно-обусловленное удлинение интервала QT связывают с ингибированием гена hERG, кодирующего быстрый компонент так называемых замедленных выпрямляющих калиевых каналов (I_{KR}). По I_{KR} осуществляется отток калия из миоцитов в процессе реполяризации желудочков. В случаях ингибирования гена hERG функционирование I_{KR} нарушается, результатом чего становится внутриклеточная

¹ Суточная вариабельность интервала QT может достигать 100 мс и зависит в том числе от частоты сердечного ритма. В этой связи предложено использовать различные формулы, корригирующие возможное влияние ритма сердца на QT-интервал (Bazett, Fredericia, Van de Water). До настоящего времени наиболее популярной в определении продолжительности корригированного QT-интервала (QTc) остается предложенная H.C. Bazett формула: $QTc = QT - \text{интервал} / \sqrt{RR} - \text{интервал}$ (Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiogram // Heart. 1920. Vol. 7. P. 353–370).

аккумуляция калия и задержка реполяризации желудочков, а значит, и удлинение интервала QT [18].

Согласно регуляторным документам FDA, удлинение интервала QT на 10 мс имеет клиническое значение, на 20 мс – потенциальный проаритмогенный эффект, а в случаях превышения 500 мс (или удлинения интервала QT на >60 мс по сравнению с исходным уровнем) настоятельно рекомендуется прекращение дальнейшего приема лекарственного препарата, «уличенного» в кардиотоксичности [19].

Азитромицин и кардиотоксичность

Вероятно, первое упоминание об удлинении интервала QT на фоне приема азитромицина принадлежит E.V. Granowitz и соавт. [20],

описавшим пациента, одновременно с антибиотиком принимавшего дизопирамид. Позднее появились сообщения об удлинении интервала QT и развитии тахикардии TdP при приеме азитромицина больными с врожденным синдромом удлиненного QT-интервала, с хронической сердечной недостаточностью, гипокалиемией и др. [21, 22].

Параллельно с описанием отдельных случаев кардиотоксичности азитромицина появлялись и публикации, содержавшие результаты исследований о возможном влиянии азитромицина на длительность интервала QT у здоровых обследуемых. Так, в ходе наблюдения за 47 добровольцами в возрасте от 19 до 77 лет, принимавшими азитромицин (первый день – 500 мг 2 р/сут, в последующие четыре дня – 500 мг 1 р/сут), было отмечено минимальное удлинение интервала QT до 412,5 мс (на седьмой день после начала приема препарата) и до 419 мс (на 14-й день) по сравнению с исходным уровнем (406 мс) [23]. Однако при этом пропорции обследуемых со значениями интервала QT, превышающими нормальный уровень (> 440 мс), оказались схожими до и после приема азитромицина.

На фоне описаний единичных случаев кардиотоксичности азитромицина, в том числе применявшегося одновременно и с лекарственными средствами с проаритмогенной активностью, как правило, у больных с хронической сердечной недостаточностью, гипокалиемией, врожденным синдромом удлиненного QT-интервала, синдромом слабости синусового узла и т.д. [22, 24–30], как гром среди ясного неба (out of the blue) прозвучали выводы ретроспективного когортного исследования W.A. Ray и соавт. [9]. В исследование были включены пациенты в возрасте 30–74 лет, получавшие в период с 1992 по 2006 г. антибактериальную терапию – амоксициллин, цiproфлоксацин, левофлоксацин и азитромицин (последний в рамках стандартного пятидневного режима дозирования); в качестве отдельной группы контроля наблюдались пациенты, не получавшие за указанный пери-

од какой-либо антибактериальной терапии. Критериями не включения в исследование являлись злокачественные новообразования, ВИЧ/СПИД, конечные стадии болезней почек, недавно перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, врожденные сердечно-сосудистые заболевания, муковисцидоз, наркомания, а также пребывание в учреждениях сестринского ухода в течение последнего года или госпитализация за последние 30 дней, предшествовавших включению.

Авторами было показано, что в течение первых пяти дней среди пациентов, получавших азитромицин, смертность от любой причины (преимущественно сердечно-сосудистая) оказалась достоверно выше по сравнению с пациентами, не принимавшими антибиотики (табл. 3) [9]. Схожими оказались и различия в сравнении с больными, получавшими амоксициллин, цiproфлоксацин, но не левофлоксацин. Проведенные авторами цитируемого исследования расчеты позволили сделать вывод о том, что абсолютный риск смерти от любой причины в случаях пятидневной терапии азитромицином составляет 85,2/1 000 000 курсов антибиотикотерапии, тогда как в случаях назначения амоксициллина – 31,5/1 000 000 (табл. 3). Не менее важным представлялось и заключение о «дополнительных» случаях смерти при приеме азитромицина по сравнению с амоксициллином в зависимости от наличия или отсутствия известных сердечно-сосудистых рисков (рис. 1). Так, в группе низкого риска это было 9 случаев на 1 000 000 назначений (или 1 случай на 111 111 назначений), в группе умеренного риска – 45 случаев/1 000 000 (или 1 случай на 21 277 назначений), в группе высокого сердечно-сосудистого риска – 245 случаев/1 000 000 (или 1 случай на 4082 назначения).

Однако обсуждаемое исследование W.A. Ray и соавт. [9] имеет ряд серьезных ограничений. Обсервационный, нерандомизированный характер исследования не может исключить того, что пациенты, получавшие исследуемые препараты в рамках

Таблица 3. Риск смерти в течение первых пяти дней в группе больных, получавших терапию азитромицином (vs группа больных, получавших амоксициллин и не получавших антибактериальную терапию) [9]

Сравниваемые группы больных	Смерть от любой причины	Смерть от сердечно-сосудистой причины
Больные, принимавшие азитромицин (n = 347 795), vs больные, не принимавшие антибиотиков (n = 1 391 180)	ОР 1,85; 95% ДИ 1,25–2,75 (p = 0,002)	ОР 2,88; 95% ДИ 1,79–4,63 (p < 0,001)
Больные, принимавшие азитромицин (n = 347 795), vs больные, принимавшие амоксициллин (n = 1 348 672)	ОР 2,02; 95% ДИ 1,24–3,30 (p = 0,005)	ОР 2,49; 95% ДИ 1,38–4,50 (p = 0,002)

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

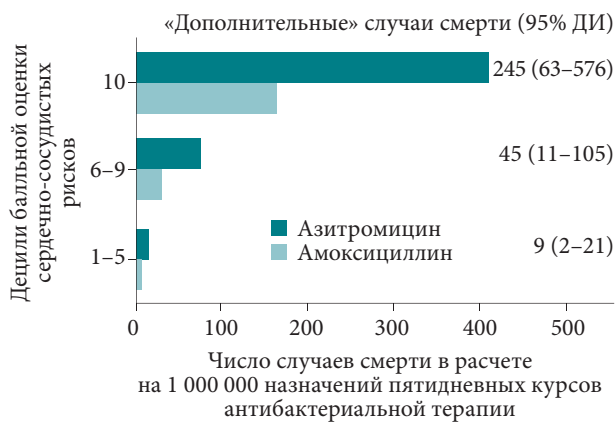


Рис. 1. Риск «дополнительных» случаев смерти при использовании азитромицина и амоксициллина в зависимости от наличия сердечно-сосудистых рисков

оценки их безопасности, отличаются друг от друга, а также от пациентов контрольной группы по целому ряду важных, но не учитывавшихся характеристик. Так, в частности, высказывается предположение, что в группах пациентов, получавших азитромицин и левофлоксацин, имело место более тяжелое течение инфекционных заболеваний по сравнению с больными, принимавшими амоксициллин, а значит, и фатальный исход в части случаев мог быть неагротрогенного происхождения [31]. Свидетельством неоднородности сравниваемых групп больных является и тот факт, что среди пациентов, принимавших азитромицин, было больше женщин (77,5%). А как известно, у женщин вследствие воздействия половых гормонов на сердечную мышцу интервал QT длиннее, чем у мужчин, и выше риск развития желудочковой тахикардии TdP [32, 33]. Эти и другие обстоятельства позволили ряду экспертов высказать предположение, что в исследовании W.A. Ray и соавт. [9] вероятная связь между приемом азитромицина и сердечно-сосудистой смертностью была переоценена ($\approx 30\%$) [34].

При этом также следует учитывать и возможные преимущества макролидов, которые не принимались в расчет в исследовании W.A. Ray и соавт. [9]. Так, например, в недавно опубликованном метаанализе было показано, что в случаях назначения антибактериальной терапии с участием макролидов госпитализированным больным внебольничной пневмонией (ВП) удалось на 25% снизить кумулятивную госпитальную летальность по сравнению со схемами антибактериальной терапии, в состав которых макролиды не входили [35]. К слову, в исследовании W.A. Ray и соавт. [9] число больных ВП было минимальным. Здесь же уместно сослаться и на недавно опубликованное исследование, в ходе которого анализировался риск сердечно-сосудистой смертности госпитализированных больных ВП пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет), получавших соответствующую рекомендациям антибактериальную терапию

(в период с 2002 по 2012 г.) [36]. Важнейшим выводом исследования явилось свидетельство статистически более низкой кумулятивной 90-дневной смертности в группе больных, принимавших азитромицин, в сравнении с альтернативными схемами антибактериальной терапии: 17,4 vs 22,3%; отношение шансов (ОШ) 0,73 [95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,76]. При этом, несмотря на большую частоту инфаркта миокарда (5,1 vs 4,0%; ОШ 1,17 [95% ДИ 1,08–1,25]), при анализе других конечных точек (частота любого сердечно-сосудистого события, нарушений ритма сердца или сердечной недостаточности) достоверных различий в сравниваемых группах пациентов установить не удалось.

Спустя три месяца после публикации статьи W.A. Ray и соавт. [9], вызвавшей широкий резонанс среди экспертов и практикующих врачей, были обнародованы результаты ретроспективного когортного исследования Н. Svanström и соавт. [37], набор амбулаторных пациентов в которое проводился в период с 1997 по 2010 г. и был ограничен молодым и средним возрастом (18–64 года) с целью исключения влияния на конечные точки (смертность от сердечно-сосудистых причин; смертность от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями) таких факторов, как преклонный возраст и связанные с ним сопутствующие заболевания. Авторами было показано, что применение азитромицина ($n=1\ 102\ 416$) по сравнению с приемом пенициллина V ($n=7\ 364\ 292$) по сходным показаниям не сопровождалось увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин непосредственно во время приема антибиотиков (1–5-й дни), непосредственно после окончания лечения (6–10-й дни) и в ходе отдаленного наблюдения за больными (11–36-й дни): ОШ 0,93 [95% ДИ 0,56–1,55], ОШ 0,75 [95% ДИ 0,34–1,62] и ОШ 0,92 [95% ДИ 0,60–1,42] соответственно.

В противоположность этому, в исследовании G.A. Rao и соавт. [38], предполагавшем включение более

возрастного контингента амбулаторных пациентов (30–74 года) без серьезных некардиологических заболеваний (1999–2012 гг.), прием азитромицина сопровождался большим и статистически достоверным риском смерти от любой причины или развития серьезных нарушений ритма сердца в период с 1-го по 5-й дни лечения: ОШ 1,48 [95% ДИ 1,05–2,09] и ОШ 1,77 [95% ДИ 1,20–2,62] соответственно.

Противоречивость причинно-следственных связей, устанавливаемых между приемом макролидов (в том числе азитромицина) и риском развития сердечно-сосудистых событий (смерть, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда и т.д.), прежде всего у пациентов групп риска, побуждали к продолжению исследований в этом направлении. В этом отношении особый интерес вызвала недавняя публикация канадских исследователей, изучавших риск развития серьезных желудочковых аритмий, потребовавших госпитализации, и смерти от любой причины, последовавших в течение первых 30 дней в группах больных, принимавших макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) и другие классы антибиотиков [39]. В исследование были включены пациенты пожилого/старческого возраста (≥ 65 лет), значительное число которых страдало серьезными сопутствующими заболеваниями (хронические заболевания почек, коронарная болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность), в том числе принимавшими лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT. Авторам не удалось продемонстрировать увеличение риска развития желудочковых аритмий в случаях приема пациентами макролидов; более того, среди последних достоверно меньшим оказалось число смертей от любой причины по сравнению с больными, принимавшими другие антибиотики (табл. 4) [39]. Принципиально при этом, что установленные закономерности касались всех групп больных независимо от наличия и характера сопутствующих заболеваний и/или параллельного приема лекарствен-

ных средств, способных удлинять интервал QT (рис. 2 и 3) [39]. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о том, что применение макролидов (по сравнению с другими классами антибиотиков) у больных пожилого возраста не сопровождается увеличением риска развития серьезных желудочковых аритмий, а ранее высказанные опасения экспертов FDA на этот счет следует считать преувеличенными.

С представленными М.Н. Трас и соавт. [39] данными согласуются и результаты самого масштабного на сегодняшний день метаанализа, объединившего базы данных Дании (AARHUS), Италии (ERD, HSD-CSD-LPD), Германии (GePaRD), Нидерландов (IPCI, PHARMO) и Великобритании (THIN) за период с 1997 по 2010 г. и включившего в общей сложности 14 040 688 пациентов (средний возраст 63 года), принимавших антибактериальную терапию (азитромицин или

амоксциллин) [40]. И здесь также не удалось продемонстрировать связь между приемом азитромицина (в сравнении с амоксициллином) и риском развития желудочковых аритмий: ОШ 0,90; 95% ДИ 0,48–1,71. Результаты последних исследований/метаанализов, подтверждающих минимальный риск развития желудочковых аритмий и других сердечно-сосудистых событий при приеме азитромицина, вполне ожидаемы. Общеизвестно, что в «рейтинге» кардиотоксичности макролидов, связываемой с возможным удлинением интервала QT, азитромицин занимает последнее место: эритромицин > кларитромицин > рокситромицин > азитромицин [41, 42]. А в случаях гипокалиемии в отличие от эритромицина и кларитромицина прием азитромицина не приводит к развитию ранних последеполяризаций (early after depolarizations), являющихся электрофизиологической основой полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP [43].

Таблица 4. Частота и вероятность развития желудочковых аритмий и смерти от любой причины в течение 30 дней у пациентов, принимавших макролиды и антибиотики других классов [39]

Конечные точки	Макролиды (+) (n = 503 612), абс. (%)	Макролиды (-) (n = 503 612), абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Желудочковые аритмии	134 (0,03)	126 (0,03)	1,06 (0,83–1,36)	0,6
Смерть от любой причины	3144 (0,62)	3833 (0,76)	0,82 (0,78–0,86)	< 0,001

Подгруппы	Число желудочковых аритмий/число больных		ОШ (95% ДИ)	p
	Макролиды (+)	Макролиды (-)		
Хронические заболевания почек				
Да	20/25 543	25/25 543	0,80 (0,44–1,44)	0,3
Нет	114/478 069	101/478 069	1,13 (0,86–1,48)	
Застойная сердечная недостаточность				
Да	60/56 214	48/56 214	1,25 (0,86–1,83)	0,3
Нет	74/447 398	78/447 398	0,95 (0,69–1,30)	
Коронарная болезнь сердца				
Да	86/138 038	79/138 038	1,09 (0,80–1,48)	0,8
Нет	48/365 574	47/365 574	1,02 (0,68–1,53)	
Применение препаратов, удлиняющих интервал QT				
Да	29/68 376	23/68 376	1,26 (0,73–2,18)	0,5
Нет	105/435 236	103/435 236	1,02 (0,78–1,34)	

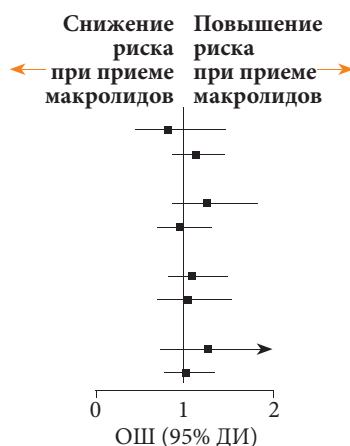


Рис. 2. Частота и вероятность развития желудочковых аритмий в течение 30 дней у пациентов, принимавших макролиды и антибиотики других классов [39]

Подгруппы	Число летальных исходов/число больных		ОШ (95% ДИ)	p
	Макролиды (+)	Макролиды (-)		
Хронические заболевания почек				
Да	402/25 543	441/25 543	0,91 (0,79–1,04)	0,1
Нет	2742/478 069	3392/478 069	0,81 (0,77–0,85)	
Застойная сердечная недостаточность				
Да	987/56 214	1184/56 214	0,83 (0,76–0,90)	0,7
Нет	2157/447 398	2649/447 398	0,81 (0,77–0,85)	
Коронарная болезнь сердца				
Да	1228/138 038	1452/138 038	0,84 (0,78–0,91)	0,3
Нет	1916/365 574	2381/365 574	0,80 (0,75–0,85)	
Применение препаратов, удлиняющих интервал QT				
Да	852/68 376	109/68 376	0,77 (0,71–0,85)	0,2
Нет	2292/435 236	2738/435 236	0,84 (0,79–0,88)	

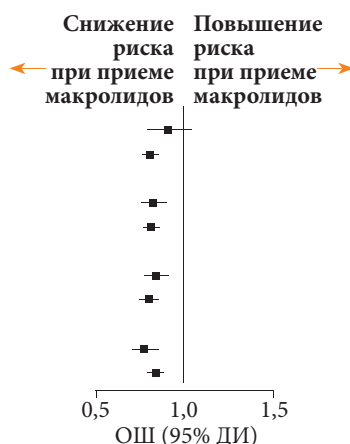


Рис. 3. Частота и вероятность смерти от любой причины в течение 30 дней у пациентов, принимавших макролиды и антибиотики других классов [39]

Заключение

Несмотря на высказанные рядом исследователей опасения о кардиотоксичности азитромицина – один из наиболее часто назначаемых антибиотиков, особенно в амбулаторной практике, – остается относительно безопасным у больных, не страдающих серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или не принимающих лекарственных препараты, способные удлинять интервал QT. В этой связи с целью минимизации развития НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы в случаях предполагаемого назначения азитромицина стоит предпринять следующие шаги.

Во-первых, выделить категории пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, развития многофокусной пируэтной желудочковой тахикардии типа TdP, других нарушений сердечного ритма. К их числу относятся [10, 44]:

- дисэлектrolитные нарушения (например, гипокалиемия и/или гипомagneмия);
- документированная история брадиаритмий, преходящее удлинение интервала QT, ранее перенесенные эпизоды тахикардии типа



СУМАМЕД®

азитромицин

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 125 мг, капсулы 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг

КОРОТКИЙ КУРС ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ¹



**92,2% КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ
БРОНХИТЕ* 4**

**ПОДАВЛЯЕТ СИНТЕЗ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ
ТОКСИНОВ 3**

**ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
БРОНХИТА* 2**

Краткая информация из инструкции по применению препарата Сумамед®, Сумамед® форте

Сумамед®, Сумамед® Форте. Азитромицин (Azithromycin). **ФОРМА ВЫПУСКА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл¹, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг², 500 мг; капсулы 250 мг³. **ПОКАЗАНИЯ:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь 1 раз/сут. за 1 ч. до или через 2 ч. после еды; максимальная суточная доза – 500 мг. При инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей детям от 6 месяцев¹/от 3 лет²: 10 мг/кг массы тела 1 раз/сут. в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг; детям старше 12 лет с массой тела более 45 кг³: 500 мг 1 раз/сут. в течение 3 дней, курсовая доза – 1,5 г. При фарингите/тонзиллите, вызванных *Streptococcus pyogenes*^{1,2}, – в дозе 20 мг/кг/сут. в течение 3 дней, курсовая доза – 60 мг/кг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам или другим компонентам препарата; нарушения функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 40 мл/мин.); дефицит сахаразы/изомальтазы¹, непереносимость фруктозы¹, глюкозо-галактозная мальабсорбция¹; детский возраст до 6 мес.¹/3 лет²/12 лет³; одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** миастения, нарушение функции печени и почек легкой и умеренной степени тяжести¹ (КК более 40 мл/мин.); у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов); одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина; сахарный диабет¹. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе. **ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ:** снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

* Острог бактериального бронхита, В.pertussis, атипичная микрофлора

1. Foulds G, Johnson RB, J Antimicrob Chemother. 1993 Jun; 31 (Suppl E): 39-50.

2. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под редакцией П.С.Козлова, А.В.Дехнич. - Смоленск: МАКМАХ, 2013. - 480 с.

3. Thomas R, Shryocke et al, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1998) 41, pp. 505-512.

4. Biebuyck XA. J Int Med Res. 1996 Sep-Oct; 24(5): 407-18.

TdP, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность или врожденный синдром удлинения интервала QT;

- в) применение антиаритмических препаратов IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид), III классов (амиодарон, ибутилид, соталол, дофетилид, дронадарон) или других лекарственных средств (терфенадин, хлорохин, дроперидол, галоперидол, метадон, хлорпромазин и др.);
- г) пациенты пожилого/старческого возраста (чаще женщины), более чувствительные к связанному с приемом азитромицина удлинению интервала QT.

Наглядной иллюстрацией действенности такого подхода является исследование R.K. Albert и соавт. [45], ставившего задачей оценку влияния непрерывного 12-месячного приема азитромицина (250 мг/сут) на частоту повторных обострений хроничес-

кой обструктивной болезни легких. Примечательно, что в исследование не включались пациенты с анамnestическими указаниями на хроническую сердечную недостаточность, эпизоды гипокалиемии, семейную историю синдрома удлиненного интервала QT, а также принимающие лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT. Помимо этого перед началом приема антибиотика всем больным выполнялась электрокардиография. Как оказалось, ни у одного из участвовавших в исследовании больных не были выявлены эпизоды клинически значимого удлинения интервала QT или нарушений ритма сердца, включая желудочковую тахикардию типа TdP. Во-вторых, при назначении азитромицина в амбулаторных условиях следует проинструктировать больного о необходимости сообщения врачу о любых эпизодах головокружения, сердцебиения или

обморочных состояниях, возникающих на фоне приема препарата. Оправданным в этой ситуации является и ЭКГ-исследование до начала антибактериальной терапии.

В-третьих, при решении вопроса о назначении азитромицина следует оценивать отношение «польза/риск» [34]. Так, при вирусных инфекциях назначение антибиотика будет сопровождаться повышением риска развития НЛР в отсутствие очевидного терапевтического эффекта («риск > польза»). В противоположность этому, при бактериальной инфекции, принимая во внимание снижение риска смерти [36], назначение азитромицина будет характеризоваться благоприятным соотношением «польза > риск».

Вышеописанные шаги применимы еще в большей степени при назначении других макролидов и фторхинолонов как препаратов, обладающих большим риском кардиотоксичности. ☼

Литература

1. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycolcyclines (tigecycline) // *Med. Clin. North Am.* 2011. Vol. 95. № 4. P. 761–791.
2. Laopaiboon M., Panpanich R., Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 3. CD001954.
3. Emmet O'Brien M., Restrepo M.I., Martin-Loeches I. Update on the combination effect of macrolide antibiotics in community-acquired pneumonia // *Respir. Investig.* 2015. Vol. 53. № 5. P. 201–209.
4. Cilloniz C., Albert R.K., Liapikou A. et al. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for *Streptococcus pneumoniae* pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191. № 11. P. 1265–1272.
5. Синопальников А.И. Иммуномодулирующие эффекты макролидов: направления возможного клинического применения в пульмонологии // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. № 8. С. 10–20.
6. Williams J.D. Evaluation of the safety of macrolides // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001. Vol. 18. Suppl. 1. P. S77–81.
7. Product information. Zithromax (azithromycin). New York: Pfizer Inc., 2013.
8. Food and Drug Administration. FDA statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death // www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm.
9. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 20. P. 1881–1890.
10. Food and Drug Administration. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms // www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm.
11. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 1997. Vol. 2. P. 177–194.
12. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. № 2. P. 362–367.
13. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 19. P. 1866–1874.
14. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9190. P. 1625–1633.
15. Trinkley K.E., Page R.L., Lien H. et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29. № 12. P. 1719–1726.
16. Nachimuthu S., Assar M.D., Schussler J.M. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management // *Ther. Adv. Drug Saf.* 2012. Vol. 3. № 5. P. 241–253.
17. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. 2011 // www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit.
18. Maisch N.M., Kochupurackal J.G., Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications // *J. Pharm. Pract.* 2014. Vol. 27. № 5. P. 496–500.
19. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs // www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129335.htm.

20. Granowitz E.V., Tabor K.J., Kirchhoffer J.B. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000. Vol. 23. № 9. P. 1433–1435.
21. Arellano-Rodrigo E., García A., Mont L., Roqué M. Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome // *Med. Clin. (Barc.)*. 2001. Vol. 117. № 3. P. 118–119.
22. Matsunaga N., Oki Y., Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin // *NZ Med. J.* 2003. Vol. 116. № 1185. U666.
23. Strle F., Maraspin V. Is azithromycin treatment associated with prolongation of the Q-Tc interval? // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2002. Vol. 114. № 10–11. P. 396–399.
24. Samarendra P., Kumari S., Evans S.J. et al. QT prolongation associated with azithromycin/amiodarone combination // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001. Vol. 24. № 10. P. 1572–1574.
25. Kim M.H., Berkowitz C., Trohman R.G. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005. Vol. 28. № 11. P. 1221–1222.
26. Russo V., Puzio G., Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient // *Acta Biomed.* 2006. Vol. 77. № 1. P. 30–32.
27. Kezerashvili A., Khattak H., Barsky A. et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2007. Vol. 18. № 3. P. 243–246.
28. Huang B.H., Wu C.H., Hsia C.P., Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007. Vol. 30. № 12. P. 1579–1582.
29. Del Rosario M.E., Weachter R., Flaker G.C. Drug-induced QT prolongation and sudden death // *Mo. Med.* 2010. Vol. 107. № 1. P. 53–58.
30. Santos N., Oliveira M., Galrinho A. et al. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin // *Rev. Port. Cardiol.* 2010. Vol. 29. № 1. P. 139–142.
31. Juurlink D.N. The cardiovascular safety of azithromycin // *CMAJ.* 2014. Vol. 186. № 15. P. 1127–1128.
32. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs // *JAMA.* 1993. Vol. 270. № 21. P. 2590–2597.
33. Pham T.V., Sosunov E.A., Gainullin R.Z. et al. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 17. P. 2207–2212.
34. Lu Z.K., Yuan J., Li M. et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2015. Vol. 14. № 2. P. 295–303.
35. Asadi L., Sligl W., Eurich D.T. et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55. № 3. P. 371–380.
36. Mortensen E.M., Halm E.A., Pugh M.J. et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia // *JAMA.* 2014. Vol. 311. № 21. P. 2199–2208.
37. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. et al. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 18. P. 1704–1712.
38. Rao G.A., Mann J.R., Shoaibi A. et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death // *Ann. Fam. Med.* 2014. Vol. 12. № 2. P. 121–127.
39. Trac M.H., McArthur E., Jandoc R. et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults // *CMAJ.* 2016. Vol. 188. № 7. P. E120–129.
40. Trifirò G., de Ridder M., Sultana J. et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia // *CMAJ.* 2017. Vol. 189. № 15. P. E560–E568.
41. Federal Drug Commission. FDA/PhRMA task force to assess QT risk by preclinical markers. Pink Sheet, 1999.
42. Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review // *Pharmazie.* 2010. Vol. 65. № 9. P. 631–640.
43. Milberg P., Eckardt L., Bruns H.J. et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 303. № 1. P. 218–225.
44. Van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B.H. et al. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 70. № 1. P. 16–23.
45. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 8. P. 689–698.

The Cardiotoxicity of Macrolides: Focus on Azithromycin (Critical Analysis)

A.I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Aleksandr Igorevich Sinopalnikov, aisyn@list.ru

As shown by years of experience of macrolides clinical application, these drugs are characterized by the highest level of safety. Their use provokes unwanted drug reactions very rarely. One of the most often prescribed antibiotics, especially in outpatient practice, remains azithromycin. It is relatively safe in patients not suffering from serious cardiovascular diseases and/or not taking drugs that can prolong the QT interval.

Key words: macrolides, cardiotoxicity, azithromycin