

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук, Б. С. Демчук
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНОМ
(АЗИМЕД) БОЛЬНЫХ С НЕТЯЖЕЛОЙ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Винницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова
Винницькая городская поликлиника № 3

Негоспитальная пневмония (НП) является одним из наиболее распространенных заболеваний. В Украине заболеваемость НП в 1998–2001 гг. составила 4,3–4,7 на 1000 населения. Потеря трудоспособности из-за НП достигала в 2000 году 13,1 дня на 100 работающих при средней продолжительности 19,5 дней на одного работающего [1].

В 2003 г. в Украине был принят инструктивный документ "Инструкция о негоспитальной пневмонии у взрослых: этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия. Приказ МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г", который позволяет не только унифицировать диагноз НП, но и подходы к лечению. Украинский согласительный документ был составлен на основании анализа и обсуждения ряда существующих Европейских консенсусов, которые были сформированы на основании результатов ширококомасштабных клинико-микробиологических мультицентровых независимых исследований [1, 4–7].

Согласно приказу № 499, больных НП разделяют на 4 группы в соответствии с тяжестью состояния, которая определяется путем оценки основных и дополнительных факторов риска летального конца, а также факторов, которые были у больного до начала заболевания (возраст, сопутствующая патология и др.).

Нетяжелое состояние больного без сопутствующей патологии и "модифицирующих" факторов (1 группа) или с таковыми (2 группа) позволяет проводить амбулаторное лечение.

Тяжелая НП в зависимости от наличия или отсутствия угрожающих жизни осложнений требует госпитализации в соматическое отделение или отделение интенсивной терапии (3 и 4 группы) [1].

Для каждой группы больных установлен спектр наиболее вероятных возбудителей и рекомендованы антибактериальные препараты, которые являются наиболее эффективными. Например, НП у пациентов 1 группы чаще всего вызывают *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*. Наиболее оптимальным у таких пациентов является назначение пероральных амоксициллина или макролидов, в качестве альтернативного препарата возможно назначение доксициклина.

У больных 2 группы спектр вероятных возбудителей расширяется за счет *S. aureus*, *M. catarrhalis* и энтеробактерий. Поэтому этим пациентам рекомендуется назначение перорального амоксициллина/клавуланата или цефуроксима аксетила. В качестве альтернативной терапии допускается назначение макролидов, респираторных фторхинолонов или цефтриаксона [1].

Несмотря на определенные изменения, которые касаются применения макролидов при НП, их место абсолютно оправдано в курации больных 1-й группы, частично у больных 2-й группы, особенно у тех, которые ранее неоднократно применяли природные и полусинтетические пенициллины [6, 7].

Рынок макролидов в Украине чрезвычайно насыщен. Среди имеющихся макролидных препаратов большинство представлено генерическими формами иностранного происхождения. Отрядным, но несколько запоздалым, является факт создания в Украине генерических форм макролидных препаратов, одним из которых является Азимед (азитромицин) производства ОАО "Киевмедпрепарат".

Препарат имеет широкий спектр антибактериального действия, в том числе в отношении так называемых атипичных возбудителей. Препарат обладает бактериостатическим действием на чувствительные микроорганизмы, однако при достижении высоких концентраций в очаге воспаления может оказывать бактерицидное действие. К азитромицину (Азимеду) чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; атипичные возбудители: *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*. Вместе с тем, препарат не действует на микроорганизмы, устойчивые к эритромицину [2, 3].

Азитромицин (Азимед) быстро всасывается из пищеварительного тракта, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 2,5 часа. Азитромицин (Азимед) хорошо проникает и накапливается в миндалинах, воспалительном экссудате среднего уха, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, выстилающем эпителии альвеол, а также в органах мочеполового тракта. Концентрация препарата в клетках и тканях организма в десятки раз превышает концентрацию в сыворотке крови. Азитромицин (Азимед) способен накапливаться в фагоцитах, которые доставляют препарат в места локализации инфекции, где концентрация препарата увеличивается на 24–34 % по сравнению с концентрациями в здоровых тканях. Азитромицин (Азимед) сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволяет принимать препарат короткими курсами по 3–5 дней [3].

Учитывая особенность препарата глубоко проникать и накапливаться в определенных тканях организма, а также специфику его антибактериального спектра, азитромицин (Азимед) наиболее показан для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, мочеполового тракта, в том числе гонореи, кожи и мягких тканей, а также болезни Лайма.

Из побочных эффектов при приеме азитромицина (Азимеда) могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, редко — высыпания на коже. Из противопоказаний наиболее существенны аллергическая реакция на макролиды,

нарушение функции почек и печени. Широта антибактериального спектра азитромицина (Азимеда) и его фармакокинетические характеристики гарантируют высокую степень вероятности положительного успеха при проведении эмпирической антибиотикотерапии. В связи с этим мы считаем вполне обоснованным применение азитромицина (Азимеда) в терапии нетяжелой НП у лиц моложе 60 лет.

Цель исследования — провести открытое, сравнительное, параллельное исследование клинической эффективности и переносимости 2-х моделей терапии нетяжелой НП азитромицином (Азимедом).

Работа проведена на базе городских поликлиник № 1 и № 3 г. Винницы.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 19 до 50 лет с нетяжелой НП. Среди них было 13 (32,5 %) мужчин и 27 (67,5 %) женщин.

В зависимости от схемы лечения все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа — принимала препарат по "трехдневной" схеме — 1-й, 2-й, 3-й дни по 500 мг (2 капсулы) 1 раз в сутки; контрольная группа — принимала препарат по "пятидневной" схеме — 1-й день — 500 мг (2 капсулы) 1 раз в сутки, 2-5 дни — по 250 (1 капсула) 1 раз в сутки.

Обе группы пациентов были одинаковы по числу включенных в исследование и идентичны по демографическим параметрам (табл. 1). В исследование вошли пациенты, у которых установлен анамнестический факт частого и повторного применения аминопеницилинов, защищенных аминопенициллинов, что может предположительно свидетельствовать о высокой вероятности резистентности к этим препаратам.

Диагноз НП устанавливался на основании данных субъективного, объективного и лабораторных исследований с обязательным рентгенологическим подтверждением наличия воспалительной инфильтрации легочной ткани.

По основным клиническим симптомам НП группы пациентов были однородными (табл. 2). У двух пациентов основной группы наблюдались внелегочные проявления: перебои в работе сердца и боли в суставах. В контрольной группе подобных симптомов не было.

При рентгенологическом обследовании, как у больных основной группы, так и у больных контрольной группы воспалительная инфильтрация практически с одинаковой частотой определялась в нижней доле правого или левого легкого.

Все больные обратились за медицинской помощью на 2–4 день от начала заболевания. До назначения азитромицина (Азимеда) других антибактериальных препаратов не принимали.

Эффективность препарата оценивали в соответствии со следующими критериями:

- улучшение самочувствия больного;
- нормализация объективного статуса больного;
- нормализация лабораторных и инструментальных данных.

При этом препарат считался эффективным, если наблюдалось исчезновение или уменьшение субъективных жалоб и нормализация объективных и клинико-лабораторных данных больного. Препарат был неэффективен, если жалобы пациента не исчезали или незначительно уменьшались, сохранялись объективные и клинико-лабораторные признаки НП.

Безопасность и переносимость препарата оценивали по частоте возникновения побочных явлений (в том числе и клинически значимых отклонений показателей лабораторных исследований), которые возникли во время проведения клинического испытания. Учитывая комплексный характер используемой терапии, однозначным подтверждением возникновения побочных эффектов от применения именно азитромицина (Азимеда) считалась положительная динамика исчезновения побочного явления после отмены препарата.

Эффективность применения азитромицина (Азимеда) оценивали в соответствии с предложенной оригинальной анкетой, в которой учитывалась динамика клинических симптомов, лабораторных показателей, рентгенологической картины в легких. При этом динамика клинических и лабораторных симптомов учитывалась до начала лечения, в процессе лечения (на 3–5 сутки терапии) и после окончания лечения (эффективность) — на 5–7 сутки по-

Таблица 1

Демографические данные пациентов

Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	абс	%	абс	%
Мужчины	6	30	7	35
Женщины	14	70	13	65
Средний возраст, лет (M±m)	39,9±1,8		40,8±2,7	
Пациенты 1 группы НП	16	80	12	60
Пациенты 2 группы НП	4	20	8	40
Сопутствующая патология:				
Бронхиальная астма, 2 степень	1	5	0	0
ХОБЛ, 2 стадия	2	10	3	15
ИБС	2	10	3	15
Гипертоническая болезнь	1	5	3	15
Хронический гепатит, ремиссия	0	0	1	5

Таблица 2

Характеристика клинических симптомов НП у больных до начала лечения

Симптом	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	абс	%	абс	%
Кашель	19	95	18	85
Одышка	7	35	10	50
Боль в грудной клетке	5	25	2	10
Гипертермия	19	95	20	100
Слабость, недомогание, потливость	20	100	20	100
Притупление перкуторного звука	11	55	12	60
Жесткое дыхание	6	30	7	35
Ослабленное дыхание	14	70	13	65
Сухие хрипы	2	10	2	10
Влажные хрипы	15	75	15	75
Лейкоцитоз	3	15	10	50
Увеличение СОЭ > 20 мм/час	15	75	13	65

Таблиця 3

Динамика клинических симптомов негоспитальной пневмонии у больных, получавших азитромицин (Азимед)

Симптом	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	До лечения	3–5 день	До лечения	3–5 день
Кашель	19 (95 %)	9 (45 %)	18 (90 %)	9 (45 %)
Одышка	7 (35 %)	3 (15 %)	10 (50 %)	2 (10 %)
Боль в грудной клетке	5 (25 %)	0	2 (10 %)	0
Гипертермия	19 (95 %)	2 (10 %)	20 (100 %)	3 (15 %)
Интоксикация	20 (100 %)	17 (85 %)	20 (100 %)	15 (75 %)
Притупление перкуторного звука	11 (55 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	12 (60 %)
Жесткое дыхание	6 (30 %)	8 (40 %)	7 (35 %)	7 (35 %)
Ослабленное дыхание	14 (70 %)	12 (60 %)	13 (65 %)	13 (65 %)
Сухие хрипы	2 (10 %)	3 (15 %)	2 (10 %)	2 (10 %)
Влажные хрипы	15 (75 %)	14 (70 %)	15 (75 %)	15 (75 %)

сле отмены препарата. Рентгенологическая эффективность оценивалась в конце терапии. Результаты трактовались так: "улучшение" — при улучшении или полном исчезновении рентгенологических признаков НП, "ухудшение" — ухудшение или появление новых рентгенологических признаков НП по сравнению с исходными, "без изменений" — отсутствие улучшения по сравнению с исходной рентгенограммой.

Обработку данных осуществляли с использованием параметров описательной статистики, критерия Стьюдента и непараметрического теста Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности полученных результатов принят уровень значимости $p \pm 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 40 пациентов. Все они закончили исследование по протоколу. Клинический успех был достигнут у 19 (95 %) больных основной группы и у 20 (100 %) — контрольной ($p > 0,1$). У одной пациентки основной группы констатирована клиническая неудача: в течение 2-х недель после приема азитромицина (Азимеда) сохранялись симптомы интоксикации, ослабление везикулярного дыхания в очаге НП, при контрольном рентгенологическом исследовании положительная динамика отсутствовала.

Динамика основных клинических симптомов у больных основной и контрольной групп представлена в табл. 3. Улучшение самочувствия наблюдалось уже на 3–5 дни от начала приема препарата у пациентов обеих групп. Кашель практически прекратился у 50 % больных основной группы и у 45 % — контрольной группы ($p < 0,05$). Статистически значимо уменьшилось число больных с одышкой от 35 % до 15 % в основной группе и от 50 % до 10 % в контрольной ($p < 0,05$). Почти у всех больных нормализовалась температура тела, немного уменьшились проявления интоксикационного синдрома (слабость, потливость, утомляемость), исчезли внелегочные симптомы. В целом

улучшение состояния наблюдалось на $3,6 \pm 0,26$ день у больных основной группы и на $4,1 \pm 0,22$ день — в контрольной группе ($p = 0,1$).

Через 10–14 дней от начала лечения незначительный сухой кашель наблюдался у 3 (15 %) больных основной группы и у 1 (5 %) пациента контрольной группы ($p > 0,1$). На одышку жаловались только 2 (10 %) пациента основной группы. Интоксикация также сохранялась лишь у одного больного основной группы. У половины больных обеих групп выслушивалось жесткое дыхание. Сухие хрипы определялись у 3 (15 %) и 2 (10 %) больных основной и контрольной групп, соответственно ($p > 0,1$).

Контрольное рентгенологическое исследование проводилось через 10–14 дней от начала лечения. При этом положительная динамика с рассасыванием воспалительной инфильтрации наблюдалась у 19 (95 %) пациентов основной группы и у всех больных контрольной группы ($p = 1,0$).

Нормализация повышенного уровня лейкоцитов крови наблюдалась у всех пациентов. Снижение СОЭ до нормальных величин определялось у 19 (95 %) больных основной группы и у 17 (85 %) контрольной ($p > 0,1$).

Трудоспособность восстановилась в среднем на $14,6 \pm 0,9$ день у больных основной группы и на $14,1 \pm 0,6$ день — контрольной ($p > 0,1$).

Мы не выявили статистически достоверных отличий в динамике течения НП у пациентов, принимавших две различные схемы лечения азитромицином (Азимедом).

Признаков токсичности препарата и других побочных действий выявлено не было.

Заключение

Клиническая эффективность применения трех- и пятидневных моделей назначения азитромицина (Азимеда) при лечении нетяжелой НП у взрослых больных в возрасте до 60 лет одинакова и составила 95 % при трехдневной схеме и 100 % при пятидневной.

Исходя из растущей проблемы роли атипичной флоры в развитии нетяжелой НП, с учетом полученных нами результатов, применение азитромицина (Азимеда) оправдано у больных 1-й и 2-й групп НП в возрасте до 60 лет по трех- или пятидневной схеме.

Целесообразно провести сравнительное исследование нескольких макролидных препаратов и, если результаты будут идентичны, то, учитывая фармакоэкономические показатели, место генерических форм отечественных макролидов окажется более предпочтительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Інструкція* про негоспітальну пневмонію у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.
2. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под редакцией Л. С. Страчунского. — Москва, 2002.
3. *Макролиды в современной клинической практике* / Под ред. Л.С. Страчунского. — Москва, 2000.
4. *Gialdroni Grassi G, Bianchi L. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults* // *Monaldi Arch Chest Dis*, 1996. — Vol. 30. — P. 121–127.
5. *Huchon G, Woodhead M, Gialdroni-Grassi G, P, et al. Guidelines for the management of adult community-acquired lower respiratory tract infections* // *Eur Respir J*, 1998. — Vol. 11. — P. 986–991.
6. *British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults* // *Thorax*, 2001. — Vol. 56. — Suppl. IV, p. 1–64.
7. *Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention* // *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. — Vol. 163. — P. 1730–1754.

8. Dorca J., Padrones S., Manresa F. Macrolides and lower respiratory tract infections // In book: Antibiotics and the Lung / ed. M. Cazzola, F. Blasi, S. Ewig. ERM, 2004. — Vol. 9. — P. 78–93.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНОМ (АЗИМЕД) БОЛЬНЫХ С НЕТЯЖЕЛОЙ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук, Б. С. Демчук

Резюме

Пероральные формы макролидов относятся к препаратам выбора для амбулаторного лечения больных негоспитальной пневмонией с нетяжелым течением. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности назначения 3-х (по 500 мг один раз в день) и 5-ти (1-й день — 500 мг, 2–5-й дни — 250 мг один раз в день) дневных моделей азитромицином (Азимедом) 40 амбулаторным больным с нетяжелой негоспитальной пневмонией в возрасте 18–60 лет. На основании проведенных исследований установлена высокая одинаковая клиническая эффективность (95 % при 3-х дневной, 100 % при 5-ти дневной ($p > 0,1$)) обеих моделей применения азитромицина (Азимеда). Учитывая высокую безопасность и хорошую переносимость азитромицина (Азимеда), он может быть реко-

мендован как безопасный и эффективный антибиотик выбора при лечении нетяжелой негоспитальной пневмонии у взрослых больных в возрасте до 60 лет в амбулаторных условиях по трех- или пятидневной схеме.

A COMPARISON OF DIFFERENT MODELS OF THERAPY WITH AZITHROMYCIN (AZIMED) OF PATIENTS WITH MILD COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Yu. M. Mostovoy, A. V. Demchuk,

B. S. Demchuk

Summary

Oral formulations of macrolides belong to medicines of choice in outpatients with mild community-acquired pneumonia. We conducted a comparative efficacy and safety study of 3 (500 mg QD) and 5 (500 mg QD on the first day and 250 mg QD on 2–5th days) doses regimens of azithromycin (Azimed) in 40 patients with mild community-acquired pneumonia aged 18–60 years. Based on the results of the study we proved high efficacy of both regimens of treatment with azithromycin (95 % in 3 doses and 100 % in 5 doses regimen ($p < 0,1$)). Considering its efficacy and safety azithromycin could be recommended as antibiotic of choice in less than 60 years old patients with mild community-acquired pneumonia.