

МЕСТО ВНУТРИВЕННОЙ ФОРМЫ АЗИТРОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

В статье обсуждается роль и место внутривенной формы современного макролидного антибиотика азитромицина в лечении внебольничной пневмонии с учетом данных доказательной медицины, послуживших основанием для включения этой формы в национальные и международные рекомендации по лечению данной нозологии. Рассматриваются фармакокинетические и фармакодинамические характеристики азитромицина для внутривенного введения, а также данные по эффективности и безопасности различных вариантов лечения внебольничной пневмонии внутривенным азитромицином у госпитализированных взрослых пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, макролидный антибиотик, азитромицин

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной антибактериальной терапии (АБТ), внебольничная пневмония (ВП) продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено высокой распространенностью данной нозологии, относительно частыми неблагоприятными исходами лечения, а также значительными экономическими потерями, связанными с данным заболеванием [1].

С целью повышения качества оказания медицинской помощи, улучшения исходов и сокращения затрат на лечение разрабатываются международные и национальные руководства по профилактике, диагностике и тактике лечения пациентов с ВП [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Многочисленные исследования показали, что соблюдение рекомендаций по лечению ВП обеспечивает снижение летальности пациентов, более быстрое улучшение состояния, сокращение продолжительности госпитализации и уменьшение затрат на лечение [8, 9, 10].

В большинстве национальных и международных руководств по ВП при нетяжелом состоянии пациента, позволяющем проводить лечение в амбулаторных условиях, в качестве стартовой эмпирической терапии рекомендуется монотерапия пероральными формами β-лактамов, макролидов или респираторных фторхинолонов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. При более тяжелом течении ВП, требующем госпитализации пациента в терапевтическое отделение, возможные терапевтические опции включают парентеральное назначение β-лактама или респираторного фторхинолона в виде монотерапии или применение комбинации «β-лактама парентерально + макролид» [1]. Наличие азитромицина как в форме для внутривенного введения, так и в виде таблеток и капсул для приема внутрь позволяет использовать ступенчатую терапию у госпитализированных пациентов с ВП. И наконец, у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсив-

ной терапии (ОРИТ), рекомендуется стартовая эмпирическая терапия комбинацией «β-лактама + макролид» или «β-лактама + респираторный фторхинолон» [1].

К сожалению, именно при тяжелых формах ВП, требующих госпитализации, отмечается наиболее высокая частота назначения терапии, не соответствующей имеющимся рекомендациям [11, 12]. Так, в фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном С.А. Рачиной и соавт. в 2005–2006 гг. в 29 стационарах 13 городов РФ, было показано, что выбор стартового режима АБТ при нетяжелой ВП соответствовал национальным рекомендациям в 72,3%, а при тяжелой ВП — всего в 14,7% случаев [12]. Частота назначения комбинированной АБТ составила 15,7 и 33,7% случаев при нетяжелой и тяжелой ВП соответственно, однако во многих случаях комбинированной терапии было отмечено применение нерациональных комбинаций антибактериальных препаратов (АБП) [12].

Несмотря на то что некоторые эксперты подвергают сомнению необходимость назначения макролидов в дополнение к β-лактамам у госпитализированных пациентов с ВП [13], результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что вне зависимости от этиологии пневмонии комбинированная терапия «β-лактама + макролид» обеспечивает лучшие результаты лечения по сравнению с монотерапией β-лактамом или респираторным фторхинолоном, особенно у пациентов с тяжелым течением ВП, а также при ВП, сопровождающейся бактериемией, дыхательной недостаточностью и септическим шоком [14, 15, 16]. Полученные данные могут быть объяснены возможной ко-инфекцией «атипичными» возбудителями (встречающейся в 18–38% случаев по данным различных исследований), а также известными иммуномодулирующими свойствами макролидов, которых мы не будем касаться в данном обзоре [17].

Таким образом, при тяжелой ВП, особенно при госпитализации больного в ОРИТ, в качестве стартовой эмпирической терапии обосновано назначение комбинации «β-лактама + макролид» внутривенно [1, 2, 3].

Выбор макролидного антибиотика в данном случае определяется наличием формы для внутривенного введения, активностью препарата в отношении наиболее вероятных возбудителей ВП, особенностями фармакокинетики, безопасностью и переносимостью внутривенной формы, а также его эффективностью при лечении ВП.

Среди всех макролидов, зарегистрированных в нашей стране, формы для внутривенного введения имеют эритромицин фосфат, спирамицин, кларитромицин и азитромицин. Среди перечисленных антибиотиков с учетом фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, значительного опыта клинического применения и данных по эффективности и безопасности, полученных в проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ), наиболее предпочтительным препаратом для введения путем внутривенной инфузии представляется азитромицин, о котором и пойдет речь в настоящем обзоре.

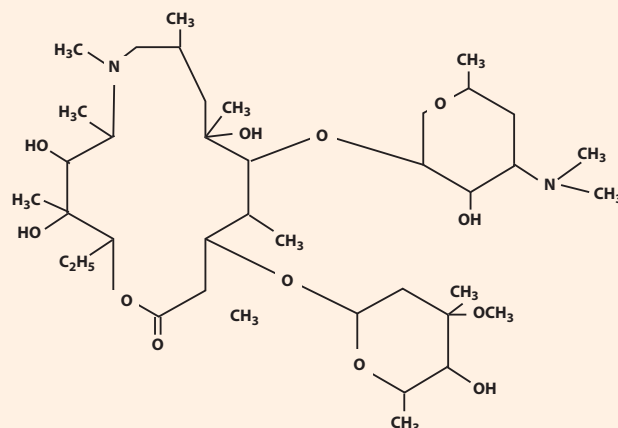
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЗИТРОМИЦИНА

Азитромицин является единственным представителем класса 15-членных макролидов, применяющимся в клинической практике. Азитромицин представляет собой полусинтетическое производное эритромицина, однако значительно отличается от него и других «классических» макролидов по химической структуре, что и определяет уникальные свойства данного антибиотика. Молекула азитромицина была получена путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо, поэтому по химической классификации азитромицин относят к 15-членным макролидам или азилидам (рис. 1) [18]. Благодаря такому строению молекулы азитромицин обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками и более широким (по сравнению с другими макролидами) спектром активности, в частности в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов.

Спектр активности

Азитромицин как представитель класса макролидов связывается с 50S-субъединицей рибосом и подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывая бактериостатическое действие. Однако в ряде случаев высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции обеспечивают бактерицидный эффект, в частности в отношении *Streptococcus pneumoniae*.

Рис. 1. Строение молекулы азитромицина [18]



Как и другие макролиды, азитромицин активен против грамположительных возбудителей, включая *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Важным отличием азитромицина является высокая активность против *Haemophilus influenzae* (максимальная среди всех макролидов), в т. ч. и в отношении штаммов, вырабатывающих β -лактамазы. С клинических позиций важной характеристикой азитромицина также является его высокая активность в отношении «атипичных» и внутриклеточных возбудителей ВП, в частности против *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Данные по сравнительной активности макролидов, имеющих формы для внутривенного введения, в отношении основных возбудителей ВП приведены в таблице 1 [19].

Резистентность основных респираторных возбудителей к азитромицину

Клинически значимая устойчивость к азитромицину и другим макролидам у штаммов *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila* в настоящее время отсутствует [20]. Поэтому возможность эффективного применения макролидов для лечения ВП определяется в первую очередь частотой выделения штаммов *S. pneumoniae*, имеющих различные механизмы приобретенной резистентности к макролидам в конкретном регионе.

Приобретенная резистентность пневмококков к азитромицину, как и к другим макролидам, обеспечивается двумя

Таблица 1. Сравнительная активность (МПК₉₀) макролидов, имеющих формы для внутривенного введения, в отношении основных возбудителей ВП [19]

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг/л			
	эритромицин	кларитромицин	азитромицин	спирамицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06—4	0,015—16	0,12—4	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	4—16	8—16	0,5—4	2—8
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,19—0,5	0,11—0,25	0,25—0,33	0,5
<i>Legionella pneumophila</i>	0,46—0,5	0,06—0,22	0,5—1,2	1—5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,011	0,008—0,5	0,00024 — < 0,01	< 0,015—0,25

Таблица 2. Основные ФК-параметры азитромицина при приеме препарата внутрь и внутривенном введении [25, 26]

Параметр	Прием внутрь, 500 мг однократно (добровольцы)	3-часовая в/в инфузия, 500 мг однократно (добровольцы)	1-часовая в/в инфузии, 500 мг 2—5 дней (пациенты с ВП)
Пиковая концентрация ($C_{\max}$), мг/л	0,41	1,08—1,14	3,63
Остаточная концентрация ($C_{\min}$), мг/л	0,05	0,06—0,18	0,20
Площадь под фармакокинетической кривой (ПФК ₀₋₂₄), мг•ч/л	2,6	5,0—8,03	9,6

основными механизмами: модификацией мишени действия (т. н. MLS_B-фенотип) и активным выведением антибиотика из микробной клетки (М-фенотип) [19]. При наличии MLS_B-фенотипа отмечается высокий уровень резистентности ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и линкозамидам, а М-фенотип обеспечивает умеренную резистентность к 14- и 15-членным макролидам при сохранении активности 16-членных препаратов и линкозамидов.

Следует отметить, что на сегодняшний день в России ситуация с резистентностью пневмококков к макролидам вполне благополучная. По данным исследования ПЕГАС-III, в среднем по России частота выделения штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к эритромицину, составляет всего 4,6%, а нечувствительных к клиндамицину — 3,8% [21]. Таким образом, можно предположить, что около 4% штаммов имеют MLS_B-фенотип резистентности и примерно 1% штаммов — М-фенотип. Это предположение вполне согласуется с данными других российских исследователей, которые показывают, что среди пневмококков, резистентных к макролидам, только около 20% имеют изолированный М-фенотип резистентности, 50% — изолированный MLS_B-фенотип и еще 30% — комбинацию обоих фенотипов [22]. Так, учитывая общую низкую частоту резистентности *S. pneumoniae* к макролидам и данные о распространенности отдельных механизмов резистентности к ним в РФ, назначение 16-членных макролидов при ВП не будет иметь никаких клинических преимуществ по сравнению с терапией 14- или 15-членными препаратами. Кроме того, при анализе динамики резистентности пневмококков к макролидам в РФ за период с 1999 по 2009 г. показатели общей частоты резистентности оставались на стабильном уровне, однако была отмечена тенденция к увеличению частоты устойчивости к 16-членным макролидам (т. е. относительное увеличение доли штаммов, имеющих MLS_B-фенотип резистентности) [21].

Примечательно также, что ситуация с резистентностью *S. pneumoniae* к макролидам является благополучной во всех регионах РФ (от 0 до 5,5% нечувствительных штаммов) и не зависит от распространенности пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП) в соответствующем регионе (от 9,1 до 25% нечувствительных к пенициллину изолятов) [23]. Подобная ситуация является уникальной, поскольку в большинстве стран Европы частота резистентности *S. pneumoniae* к макролидам выше или соответствует распространенности ПРП [24], в то время как во всех регионах РФ ПРП выделяются в несколько раз чаще, чем изоляты, нечувствительные к макролидам [23].

В соответствии с вышеизложенным макролиды, и в частности азитромицин, при лечении пациентов с ВП в России могут рассматриваться не только как средства, направленные против «атипичных» возбудителей, но и как эффективные препараты для уничтожения «типичных» бактериальных патогенов — *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в ткани легких.

Фармакокинетика

Учитывая, что при приеме внутрь биодоступность азитромицина составляет 37%, внутривенное введение препарата обеспечивает более высокие показатели пиковой ($C_{\max}$) и остаточной ($C_{\min}$) концентраций антибиотика в сыворотке крови и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) (табл. 2) [25, 26]. Фармакокинетические (ФК) параметры внутривенной формы азитромицина при введении 500 мг в виде 3-часовой инфузии раствора с концентрацией препарата 1 мг/мл были изучены у пациентов с ВП и у здоровых добровольцев [26] и оказались сходными. Анализ ФК-параметров после внутривенного введения первой и последней (2—5-й) дозы азитромицина (500 мг) у пациентов с ВП позволил выявить увеличение $C_{\max}$ на 8%, а ПФК₂₄ на 61% на момент завершения курса лечения [26].

При сравнении ФК-параметров, достигаемых при введении дозы 500 мг путем часовой инфузии раствора с концентрацией препарата 2 мг/л или той же дозы, введенной посредством 3-часовой инфузии раствора с концентрацией 1 мг/л, оказалось, что более быстрая инфузия раствора с высокой концентрацией антибиотика обеспечивает увеличение $C_{\max}$ (3,76 мг/л vs 1,14 мг/л), но не оказывает существенного влияния на показатели $C_{\min}$ (0,20 мг/л в обеих группах) и ПФК (9,6 ± 4,8 vs 8,03 ± 0,86 мг•ч/л) [26].

У 18 здоровых добровольцев, получавших азитромицин в дозе от 1 до 4 г в виде инфузии (1 мг/мл в течение 2 часов), было отмечено дозозависимое увеличение $C_{\max}$ и ПФК (от 3,11 до 9,91 мг/л и от 23 до 82 мг•ч/мл соответственно), а показатели клиренса и объема распределения препарата составили 10,18 мл/мин/кг и 33,3 л/кг соответственно [27]. Таким образом, результаты исследований фармакокинетики позволяют предположить, что длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) азитромицина (в среднем 68 часов) обусловлен высокой степенью проникновения антибиотика из системного кровотока в ткани и медленным его выведением из тканей, а не ограниченной способностью организма к элиминации препарата [27].

Действительно, азитромицин хорошо проникает в органы и ткани, создавая в них высокие концентрации, которые

сохраняются в течение длительного времени. У здоровых добровольцев через 24 часа после внутривенного введения 500 мг азитромицина концентрация препарата в сыворотке крови составила 0,14 мг/л, в эпителии дыхательных путей — 2,86 мг/л (в 20 раз выше сывороточной), а в альвеолярных макрофагах — 734 мг/л (!) [28]. При этом концентрации азитромицина в эпителии дыхательных путей и альвеолярных макрофагах в указанный период времени достоверно превосходили соответствующие уровни, достигаемые после внутривенного введения 500 и 750 мг левофлоксацина [28].

Также примечательно, что при совместном внутривенном назначении азитромицина и цефтриаксона здоровым добровольцам не отмечено изменений ФК-параметров обоих препаратов [29]. Кроме того, в данном исследовании также изучались внутриклеточные концентрации азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах (ПМЛ) и в моноцитах/лимфоцитах (М/Л), которые после однократного внутривенного введения 500 мг азитромицина достигали почти 300 и 500 мг/л соответственно [29].

Установлено, что азитромицин не только проходит через мембраны клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, но благодаря химическим свойствам молекулы способен накапливаться в среде с низким рН, в частности в лизосомах и фагосомах (70% всего внутриклеточного азитромицина) [30], что обеспечивает выраженную активность препарата против возбудителей, размножающихся внутри клеток организма человека (*Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Mycobacteria* spp.). Известно также, что азитромицин активно захватывается фагоцитами, которые транспортируют его в очаги инфекционного воспаления. В результате концентрация антибиотика в очагах инфекции достоверно выше (примерно на 24–36%), чем в здоровых тканях, и коррелирует с выраженностью воспалительного отека [31]. Кроме того, в очаге воспаления азитромицин сохраняется в эффективных концентрациях в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволяет использовать короткие курсы терапии этим антибиотиком. В связи с этим относительно невысокие концентрации азитромицина в сыворотке крови не могут рассматриваться в качестве адекватного предиктора его клинической эффективности, прежде всего в отношении внутриклеточных патогенов [32].

Согласно результатам исследования фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) азитромицина, наилучшим предиктором клинической эффективности данного препарата является соотношение ПФК_{0-24} свободного антибиотика к МПК в отношении возбудителя [33]. Считается, что для обеспечения бактериологической эффективности азитромицина против *S. pneumoniae* у пациентов без нейтропении необходимо соотношение $\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК} \geq 10$, а у больных с иммунодефицитом — не менее 25–30 [33, 34]. Эти соотношения легкодостижимы в очаге инфекции, где концентрации азитромицина достаточно высокие [34], однако у пациентов с тяжелой пневмококковой ВП с бактериемией описаны случаи неэффективности азитромицина для эрадикации возбудителя из кровеносного русла, особенно штаммов с повышенными значениями МПК [35]. Следовательно, азитроми-

цин в монотерапии может применяться для лечения ВП только у пациентов с нетяжелым состоянием, а у больных с тяжелой ВП в большинстве случаев должен применяться в комбинации с β -лактамами.

В отличие от других макролидов азитромицин лишь в незначительной степени метаболизируется в печени (причем без участия системы цитохрома Р450) и выводится с желчью преимущественно в неизменном виде [36]; только 5–14% препарата выводится почками [26]. С учетом этого для азитромицина не характерны лекарственные взаимодействия, типичные для 14-членных макролидов (эритромицина и кларитромицина), которые способны существенно изменять фармакокинетику других препаратов, метаболизируемых ферментами цитохрома Р450 (теофиллина, терфенадина, карбамазепина, варфарина, мидазолама и др.) [19]. Эфавиренц и флуконазол оказывают незначительное влияние на фармакокинетику азитромицина, а нелфинавир значительно увеличивает C_{max} и ПФК азитромицина [37].

■ Многочисленные исследования показали, что соблюдение рекомендаций по лечению ВП обеспечивает снижение летальности пациентов, более быстрое улучшение состояния, сокращение продолжительности госпитализации и уменьшение затрат на лечение.

Профиль безопасности

В целом азитромицин считается одним из наиболее безопасных антибиотиков [38]. Это утверждение можно считать справедливым и для формы препарата для внутривенного введения. При введении здоровым добровольцам азитромицина в дозе 500 мг внутривенно нежелательные явления (НЯ), возможно связанные с применением препарата, отмечались в единичных случаях, были легкими и преходящими и не потребовали прекращения участия в исследовании. Были зарегистрированы жалобы на легкую тошноту, диспепсию, головную боль, единичные случаи кожного зуда, болезненности и жжения в месте введения препарата, дисгевзии, а также один случай транзиторной лейкопении [28, 29]. В исследовании D. Luke и соавт. [27] лица, получившие инфузию 1 г азитромицина, не предъявляли никаких жалоб, в то время как в группах добровольцев, которым азитромицин вводился внутривенно в дозах 2 или 4 г, были отмечены случаи тошноты, звона в ушах и рвоты. Несмотря на введение больших доз антибиотика, не было выявлено ни одного случая значимых изменений ЭКГ-параметров. Таким образом, наиболее частыми НЯ, сообщаемыми здоровыми добровольцами при введении им внутривенной формы азитромицина, были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, боль в животе), которые носили дозозависимый характер, однако не были связаны с воздействием антибиотика на мотилиновые рецепторы [27].

В клинических исследованиях у пациентов с ВП профиль безопасности внутривенной формы азитромицина был также благоприятным: наиболее частыми НЯ были диарея или неоформленный стул (4,3%), тошнота (3,9%), боли в животе (2,7%) и рвота (1,4%) [39]. Кроме того, отмечались реакции в месте введения препарата: болезненность (6,5%) и воспаление (3,1%). Отклонения лабораторных показателей (АСТ, АЛТ, креатинина) от нормальных значений отмечались в среднем с частотой 4–6%, повышение ЛДГ или билирубина — менее чем в 3% случаев, а лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения или повышение уровня щелочной фосфатазы — менее чем у 1% пациентов. Прекращение внутривенной терапии азитромицином из-за развития НЯ потребовалось у 1,2% больных. Поводами для отмены терапии были появление сыпи, повышение печеночных ферментов, тошнота и рвота, боль в животе, сонливость [39].

Для сравнения переносимости внутривенных лекарственных форм азитромицина, эритромицина и кларитромицина было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование у здоровых добровольцев [40]. Результаты исследования показали, что внутривенное введение азитромицина не вызывает выраженных местных реакций, и ни у одного субъекта не потребовалось отмены препарата, в то время как прекращение введения эритромицина и плацебо было отмечено у 8%, а кларитромицина — у 50%

здоровых добровольцев [40]. Болезненность и воспаление в месте введения отмечались достоверно чаще ($p < 0,0005$) при инфузии кларитромицина по сравнению с азитромицином. Аналогично переносимость эритромицина со стороны ЖКТ, который вызывал НЯ у 25% субъектов, была достоверно хуже ($p < 0,001$), чем внутривенной формы азитромицина.

При исследовании переносимости растворов азитромицина для внутривенного введения с различными концентрациями активного вещества было отмечено повышение частоты местных реакций при инфузии более концентрированных растворов (4–5 мг/мл) [41]. На основании этих данных для внутривенного введения азитромицина рекомендуется использовать растворы с концентрацией препарата не более 2 мг/мл [26].

■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ ФОРМЫ АЗИТРОМИЦИНА ПРИ ВП

Рекомендации Российского респираторного общества (РРО) по лечению ВП 2010 г. [1] ограничивают применение внутривенной формы азитромицина только случаями пневмонии тяжелого течения у госпитализированных пациентов, когда макролид должен назначаться в комбинации с β -лактамами. В то же время в клинических исследованиях (КИ) у госпитализированных пациентов с ВП внутривенная

Таблица 3. Основные клинические исследования внутривенной формы азитромицина при ВП

Исследование	Число больных	Режимы терапии	Средняя длительность терапии, сут.	Клиническая эффективность, %	Частота НЯ, %
Vergis et al., 2000 [42]	145	Азитромицин	8	91	12
		Цефуроксим + эритромицин	10	91	49
Plouffe et al., 2000 [43]	403	Азитромицин	8,6	77	19,3
		Цефуроксим ± эритромицин	10,3	74	24,4
	212	Азитромицин	—	88	11,8
Paladino et al., 2002 [45]	268	Азитромицин	5,8	78	11,8
		Цефуроксим ± эритромицин	6,4	75	20,7
Kuzman et al., 2005 [44]	180	Азитромицин	6,2	81,7	38,2
		Цефуроксим ± доксициклин	10,1	82	29,7
Синопальников А.И. и соавт., 2006 [46]	101	Азитромицин	5,2	98,1	13,7
		Цефтриаксон → АМК* ± кларитромицин	7,2	96	16
Rubio et al., 2008 [48]	86	Цефтриаксон + азитромицин в/в → азитромицин внутрь	—	95,2	38,4
Todisco et al., 2008 [49]	138	Ампициллин/сульбактам в/в + азитромицин в/в, затем внутрь	—	86,2	6,6
Frank et al., 2002 [50]	236	Цефтриаксон + азитромицин	—	92,3	9,3
		Левифлоксацин		94,1	5,3
Zervos et al., 2004 [51]	212	Цефтриаксон + азитромицин	—	91,5	39,1
		Левифлоксацин		89,3	34,3
Tamm et al., 2007 [52]	278	Цефтриаксон + азитромицин	9,5	84,3	16,3
		Цефтриаксон + эритромицин или кларитромицин	10,5	82,7	25,2

Примечание. *АМК — амоксициллин/клавуланат.

лекарственная форма азитромицина использовалась в рамках ступенчатой терапии как в виде монотерапии, так и в комбинации с цефтриаксоном или другими β -лактамами [20]. Основные результаты этих исследований суммированы в таблице 3.

В первых КИ, проведенных с внутривенной формой азитромицина, эффективность ступенчатой терапии данным препаратом сравнивалась с таковой комбинации «цефуроксим $\pm$ эритромицин», также применявшейся в режиме ступенчатой терапии [42, 43]. Кроме того, было также проведено несравнительное исследование эффективности ступенчатой стартовой монотерапии азитромицином ВП у госпитализированных пациентов [43]. Анализ результатов этих исследований показал, что ступенчатая монотерапия азитромицином (500 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–5 дней с последующим назначением по 500 мг/сут внутрь) оказалась эффективной у 77% пациентов в сравнительном исследовании и у 89% больных в несравнительном исследовании [43]. В среднем эффективность монотерапии азитромицином в этих исследованиях достигала 80% случаев. Полученные показатели эффективности были эквивалентны таковым при применении ступенчатой терапии цефуроксимом с эритромицином или без него [42, 43]. Бактериологическая эффективность монотерапии азитромицином в этих исследованиях также составляла $\geq 75\%$, независимо от выделенного возбудителя, и не уступала таковой комбинации «цефуроксим $\pm$ эритромицин» [42, 43]. Более того, высокая клиническая эффективность монотерапии азитромицином была отмечена даже у пациентов с пневмококковой ВП, сопровождавшейся бактериемией [43].

Несомненным преимуществом монотерапии азитромицином в сравнении с комбинацией «цефуроксим $\pm$ эритромицин» была достоверно меньшая частота НЯ в целом (12 vs 49%; $p < 0,001$), реакций в месте введения ($p < 0,001$), а также НЯ со стороны ЖКТ ($p = 0,002$) [42]. Кроме того, средняя продолжительность внутривенной терапии и средняя общая продолжительность лечения антибиотиками были достоверно меньше в группе пациентов, получавших азитромицин, чем при терапии комбинацией «цефуроксим $\pm$ эритромицин» (3,6 и 8,6 vs 4,0 и 10,3 суток соответственно; $p < 0,05$).

В международном многоцентровом исследовании, проведенном в 6 странах Центральной и Восточной Европы, изучалась эффективность и безопасность короткого курса (< 7 дней) ступенчатой терапии азитромицином в сравнении со ступенчатой терапией цефуроксимом/цефуроксимом аксетилем в комбинации с пероральным доксициклином или без него [44]. Клиническая и бактериологическая эффективность обоих режимов терапии оказалась сопоставимой: 81,7 vs 82 и 75 vs 81,8% соответственно, однако общая продолжительность АБТ была достоверно меньше в группе азитромицина (6,2 vs 10,1 суток).

Результаты лечения с использованием ступенчатой терапии азитромицином или комбинацией «цефуроксим $\pm$ эритромицин», представленные J.A. Paladino и соавт. [45], также согласуются с приведенными выше данными. Так, показатели клинической эффективности, частоты НЯ и связанной с про-

ведением АБТ длительности госпитализации составили: 78%; 11,8% и 5,8 дня соответственно в группе лечения азитромицином: 75%; 20,7% и 6,4 дня соответственно при терапии препаратами сравнения. При использовании этих данных для проведения фармакоэкономического анализа «стоимость — эффективность» оказалось, что затраты на лечение в обеих группах достоверно не отличались, однако соотношение «стоимости — эффективности» в расчете на 1 случай ожидаемой клинической эффективности было лучшим в группе ступенчатой терапии азитромицином (5 265 vs 6 145 долл., $p = 0,05$) [45].

■ В большинстве национальных и международных руководств по ВП при нетяжелом состоянии пациента, позволяющем проводить лечение в амбулаторных условиях, в качестве стартовой эмпирической терапии рекомендуется монотерапия пероральными формами β -лактамов, макролидов или респираторных фторхинолонов.

В исследовании, выполненном А.И. Синопальниковым и соавт., также была отмечена высокая клиническая (98,1%) и бактериологическая (86,3%) эффективность короткого курса ступенчатой монотерапии азитромицином при ВП у пациентов молодого возраста [46]. По эффективности монотерапия азитромицином была эквивалентной терапии цефтриаксоном с последующим переводом пациентов на амоксициллин/клавуланат внутрь в комбинации с кларитромицином или без него. Ступенчатая терапия азитромицином отличалась лучшей переносимостью, обеспечивала уменьшение длительности АБТ (5,2 vs 7,2 суток) и достоверное сокращение затрат на лечение [46].

Учитывая уникальную тканевую фармакокинетику азитромицина и его высокую активность *in vitro* против *Legionella* spp., было проведено пилотное исследование эффективности ступенчатой монотерапии азитромицином у госпитализированных пациентов с подтвержденной легионеллезной пневмонией [47]. Азитромицин применялся в дозе 500 мг/сут внутривенно в течение 2–7 дней с последующим назначением 1,5 г азитромицина перорально за 3–5 дней. Эффективность ступенчатой терапии болезни легионеров азитромицином составила 95%, а общая продолжительность курса АБТ — 7,9 дня [47]. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали возможность эффективного и быстрого лечения легионеллезной пневмонии у госпитализированных больных азитромицином в виде монотерапии.

Помимо исследований эффективности и безопасности ступенчатой монотерапии азитромицином ВП у госпитализированных пациентов, значительный практический интерес представляют исследования с использованием внутривенной формы азитромицина в комбинации с β -лактамом при данной нозологии.

Интересная схема лечения ВП была изучена в несравнительном исследовании Rubio и соавт. [48], которые изучали эффективность и безопасность терапии комбинацией «цефтриаксон + азитромицин» внутривенно в течение 2–5 дней с последующим переводом пациентов на монотерапию азитромицином перорально. Показатели клинической и бактериологической эффективности в данном исследовании составили 95,2 и 93,3% соответственно [48].

В другом несравнительном исследовании была изучена эффективность и безопасность ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с ампициллином/сульбактамом внутривенно у госпитализированных пациентов с ВП [49]. Клиническая и бактериологическая эффективность терапии была отмечена у 86,2 и 100% пациентов соответственно, а НЯ зарегистрированы всего у 6,6% пациентов [49].

■ Выбор макролидного антибиотика определяется наличием формы для внутривенного введения, активностью препарата в отношении наиболее вероятных возбудителей ВП, особенностями фармакокинетики, безопасностью и переносимостью внутривенной формы, а также его эффективностью при лечении ВП.

Еще 2 РКИ были направлены на выяснение крайне актуального вопроса о том, какая схема лечения является более эффективной при тяжелой ВП у госпитализированных пациентов — ступенчатая терапия комбинацией «β-лактамы + азитромицин» или терапия респираторными фторхинолонами (левофлоксацином) [50, 51].

В исследовании Frank и соавт. была изучена эффективность и безопасность монотерапии левофлоксацином (внутривенно и/или внутрь) и ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным цефтриаксоном [50]. Клиническая и микробиологическая эффективность терапии были эквивалентными в обеих группах лечения: 94,1 vs 92,3 и 89,5 vs 92,3% при терапии левофлоксацином и азитромицином с цефтриаксоном соответственно. Частота НЯ, зарегистрированных в указанных группах пациентов, также достоверно не отличалась — 5,3 и 9,3% соответственно [50].

Во втором многоцентровом исследовании, включавшем 212 госпитализированных пациентов с ВП (причем более чем у половины пациентов отмечалась тяжелая ВП IV–V класса риска на основании индекса тяжести пневмонии — PSI), клиническая эффективность ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным цефтриаксоном (с возможностью последующей отмены или перевода пациентов на пероральный цефуроксим аксетил) и ступенчатой терапии левофлоксацином также была эквивалентной: 91,5 и 89,3% соответственно [51]. Частота эрадикации возбудителей также была эквивалентной в обеих группах, кроме случаев пневмококковой ВП: эрадикации *S. pneumoniae* удалось добиться в 100% случаев в группе комбинированной терапии

«азитромицин + цефтриаксон» и всего в 44% случаев при ступенчатой терапии левофлоксацином. Учитывая полученные данные, авторы при выборе стартовой АБТ тяжелой ВП у госпитализированных пациентов рекомендуют отдавать предпочтение комбинации β-лактама с азитромицином [51].

Основной задачей еще одного многоцентрового РКИ у госпитализированных пациентов с ВП было сравнение эффективности и безопасности ступенчатой терапии азитромицином и другими макролидами (кларитромицином или эритромицином), применявшимся в комбинации с цефтриаксоном [52]. В данном исследовании также более 50% пациентов имели тяжелую ВП (IV–V класс риска по PSI). Клиническая эффективность была сопоставимой в обеих группах и составила при лечении азитромицином 84,3%, другими макролидами — 82,7%. Эрадикация возбудителей была отмечена в 73,2 и 67,4% случаев соответственно. В группе терапии азитромицином средняя продолжительность АБТ была на 1 сутки меньше, а средняя длительность пребывания пациента в стационаре почти на 2 суток меньше, чем при лечении другими макролидами (9,5 vs 10,5 и 10,7 vs 12,6 суток соответственно). Важно, что частота НЯ, связанных с инфузией АБП, была достоверно ($p = 0,04$) ниже при терапии азитромицином, чем при введении других макролидов (16,3 vs 25,2% соответственно) [52].

Российский опыт применения внутривенной формы азитромицина в комбинации с цефотаксимом при лечении тяжелой ВП у госпитализированных пациентов также показал преимущества такой терапии как с клинической, так и с экономической точек зрения [53].

Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности внутривенной формы азитромицина, используемой как в виде ступенчатой монотерапии, так и в составе комбинированной терапии госпитализированных пациентов с ВП. Режимы терапии с применением внутривенной формы азитромицина обладают достоверными преимуществами по переносимости в сравнении с использованием внутривенных форм других макролидов, а также обеспечивают экономические преимущества, обусловленные прежде всего сокращением продолжительности АБТ и длительности госпитализации.

Благоприятный профиль безопасности и переносимости, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий позволяют отдавать предпочтение азитромицину в комбинации с β-лактамами для лечения ВП у пожилых больных, пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также у беременных женщин (азитромицин относится к категории В FDA) [54]. Учитывая низкую гепатотоксичность азитромицина, он может быть рекомендован в сочетании с β-лактамами в качестве препарата выбора у пациентов с заболеваниями печени и/или страдающих хроническим алкоголизмом [55].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента появления в клинической практике азитромицин, обладающий высокой активностью как против «типич-

ных», так и «атипичных» респираторных возбудителей, с успехом используется для лечения пациентов с ВП. Данный антибиотик, несомненно, может рассматриваться в качестве препарата выбора при подтвержденной «атипичной» этиологии ВП, в т. ч. и при легионеллезной пневмонии.

У больных, госпитализированных по поводу тяжелой ВП, вне зависимости от ее этиологии, назначение макролидов в комбинации с β -лактамами обеспечивает более быстрое улучшение состояния, достоверное улучшение исходов и сокращение затрат на лечение, в т. ч. и в сравнении с монотерапией респираторными фторхинолонами. Необходимость назначения комбинации « β -лактамы + макролид» особенно подчеркивается рекомендациями по лечению тяжелой ВП, в т. ч. у пожилых больных и пациентов из закрытых учреждений (дома престарелых и т. п.) [56].

В связи с этим внутривенная форма азитромицина дает возможность обеспечивать эффективную и безопасную терапию у госпитализированных больных с тяжелой ВП, требующих парентерального введения антибиотиков, а при улучше-

нии состояния осуществлять перевод пациентов на пероральную терапию этим же препаратом. Подобный подход, рекомендованный современными руководствами по лечению ВП [1, 3, 6, 7], направлен на улучшение исходов лечения, сокращение сроков госпитализации и экономических затрат. Таким образом, назначение внутривенной формы азитромицина в комбинации с β -лактамами должно стать стандартной практикой ведения пациентов с тяжелой ВП, госпитализируемых в ОРИТ российских стационаров.

На основании результатов КИ в отдельных случаях может оказаться целесообразным назначение азитромицина внутривенно в виде монотерапии у особых категорий пациентов со среднетяжелым течением пневмонии без высокого риска неблагоприятного исхода и предполагаемой бактериемии. В большинстве подобных ситуаций (например, при аллергии на β -лактамы антибиотиков, непереносимости фторхинолонов) препарат назначается в режиме ступенчатой терапии, за исключением случаев, когда пациент по каким-либо причинам не может принимать препараты внутрь [3].



ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.А., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — Смоленск. — МАКМАХ, 2010. — 80 с.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — full version. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 Suppl 6: E1-59.
3. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44 Suppl 2: S27-72.
4. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009; 64 Suppl 3: 1-55.
5. Höffken G., Lorenz J., Kern W. et al. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. Pneumologie. 2010; 64 (3): 149-54.
6. Menéndez R., Torres A., Aspa J. et al. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010; 46 (10): 543-58.
7. Corrêa Rde A., Lundgren F.L., Pereira-Silva J.L. et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults — 2009. J Bras Pneumol. 2009; 35 (6): 574-601.
8. Ferrer M., Menendez R., Amaro R., Torres A. The impact of guidelines on the outcomes of community-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Chest Med. 2011; 32 (3): 491-505.
9. Torres A., Ferrer M., Badia J.R. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis. 2010; 51 Suppl 1: S48-53.
10. Sharpe B.A. Guideline-recommended antibiotics in community-acquired pneumonia: not perfect, but good. Arch Intern Med. 2009; 169 (16): 1462-4.
11. Maxwell D.J., McIntosh K.A., Pulver L.K. et al. Empiric management of community-acquired pneumonia in Australian emergency departments. Med J Aust. 2005; 183 (10): 520-4.
12. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009; 11 (1): 66-78.
13. Paul M., Nielsen A.D., Gaftner-Gvili A. et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. Eur Respir J. 2007; 30 (3): 525-31.
14. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L. et al. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 3977-82.
15. Rodríguez A., Mendia A., Sirvent J.M. et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. Crit Care Med. 2007; 35 (6): 1493-8.
16. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P. et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170 (4): 440-4.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.