



13. Григорьев С. Г. Многомерные математико-статистические модели классификации в медицине. / С. Г. Григорьев, В. В. Иванов, Р. В. Мизерене, М. В. Резванцев. — С.-Пб. — 2005. — С. 14-35.

14. Молотков В. Н. Роль кибернетики в совершенствовании диагностики, прогнозировании и выбора метода лечения у пульмонологических больных. / В. Н. Молотков, О. П. Минцер // Терапевт. арх. — 1984. — № 8. — С. 61-66.

15. Замотин Б. А. Методическое обоснование к созданию универсальной вычислительной программы для ЭВМ по непрерывному автоматизированному поиску факторов риска. / Б. А. Замотин, В. Г. Артемов, Н. А. Казберук // Сб. резюме 2 Всесоюзн. конгр. по болезням органов дыхания. — Челябинск, 1991. — № 765.

16. Mandell L. A. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumoniae in adults: a conference report. / L. A. Mandell, T. S. Marrie, M. S. Niederman // Can. J. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 4. — № 6. — P. 317- 321.

Многоцентровое открытое несравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости Зитролида® (азитромицин) при внебольничной пневмонии нетяжелого течения

Р. Ф. ХАМИТОВ, кафедра факультетской терапии КГМУ, г. Казань.
Т. Н. СУЛБАЕВА, Р. Ф. ГАТАУЛЛИНА, В. А. ПЕТРОСЯН, Т. Н. ОДАРЕНКО,
МУЗ г. Казани поликлиника № 18.
Е. Е. ГАЗИЗОВА, МУЗ г. Казани клиническая больница № 18

Заболевания органов дыхания занимают лидирующие позиции, составляя в 2004 г. 20280 на 100 тыс. взрослого населения РФ [2]. В структуре общей смертности населения на долю болезней органов дыхания приходится 4%. При этом средний возраст умерших мужчин составляет 59,1 года, а женщин — 65,3 [4].

Несмотря на впечатляющие успехи фармакотерапии, пневмонии сохраняют высокую значимость в общей заболеваемости и смертности человека. Увеличение заболеваемости и смертности от пневмоний связано, в том числе, со значительной резистентностью пневмококков к лекарственным препаратам, а также с распространенностью ассоциаций пневмококков с вирусами, что утяжеляет течение болезни. Диагностика пневмонии не относится к сложным медицинским задачам, несмотря на это, число врачебных ошибок достигает 30%. Следует также учитывать, что данные официальной статистики не отражают истинной картины. В связи с этим в России, предположительно, ежегодно не учитывается более 1,7 млн. случаев пневмоний, что приводит к резкому увеличению числа больных с затяжным течением болезни, значительному росту у них гнойных легочных осложнений и как следствие, к повышению уровня затрат для лечения данных пациентов [3, 7]. Ежегодные экономические потери, связанные с пневмонией, оцениваются для стран Европы в 10,1 миллиардов евро [10]. Все это определяет актуальность исследований клинической значимости новых методов этиологической диагностики пневмоний, а также совершенствования клинико-лабораторной и экономической эффективности различных вариантов антимикробной терапии.

С целью дальнейшего изучения возможностей антибактериальной терапии при ВП, в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинской декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами Качественной клинической практики (GCP) в 11 городах России было проведено открытое многоцентровое несравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости отечественного азитромицина (Зитролид®, ОАО «Отечественные лекарства») (рис. 1).

В исследование было вовлечено 180 пациентов в дебюте нетяжелой ВП, предполагающей возможность монотерапии азитромицином (Зитролидом®) в течение короткого трехдневного периода [8]. При этом учитывалась высокая проникающая способность препарата в ткани легкого и длительный период полувыведения [5, 6], а также взаимосвязь эпидемиологических и других факторов с возможной этиологией ВП [1, 9].

С целью систематизации отбора были разработаны критерии включения и исключения пациентов.

Критерии включения:

- установленный диагноз ВП, согласно следующим диагностическим критериям:
 - наличие рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
 - наличие, по крайней мере, двух из перечисленных клинических признаков:
 - острая лихорадка в начале заболевания (температура > 38,0 °C);
 - кашель;
 - физические признаки пневмонии (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, жесткое/бронхиальное дыхание, локальное укорочение перкуторного звука);
 - лейкоцитоз > 9x10⁹ л и/или палочкоядерный сдвиг в лейкоформуле >10%.
- возникновение заболевания вне стационара и организованных коллективов (дома престарелых, санатории и др.);
- возраст от 18 до 60 лет.

Критерии исключения:

- предшествующая антибиотикотерапия по поводу данного заболевания длительностью сутки или более;
- сопутствующие заболевания (легочные: хроническая обструктивная болезнь легких, эмпиема плевры, легочные деструкции, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная и печеночная недоста-



Рис. 1. География общероссийского исследования

точность, цирроз печени, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет);

- пациенты, имеющие частые пневмонии (чаще двух раз в год);
- пациенты, по тяжести состояния нуждающиеся в лечении в условиях отделений интенсивной терапии (при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных признаков):

- острая дыхательная недостаточность с частотой дыхания свыше 30 в минуту;

- артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст. и/или диастолическое АД < 60 мм рт. ст.);

- двух- или многодолевое поражение;

- нарушение сознания;

- внелегочные очаги инфекции (менингит, перикардит и др.);

- лейкопения < 4×10^9 /л или лейкоцитоз > 20×10^9 /л;

- гемоглобин < 100 г/л;

- острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови > 176,7 мкмоль/л).

- беременность и лактация;

- прием антацидов или других лекарственных средств, замедляющих всасывание азитромицина;

- наличие сопутствующих инфекционных заболеваний, в ряде ситуаций требующих системной или комбинированной антибактериальной терапии (синусит, пиелонефрит, эндокардит и др.);

- непереносимость азитромицина;

- одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Из 180 пациентов было 93 (51,67%) мужчины и 87 (48,33%) женщин. У 138 (76,67%) пациентов был поставлен диагноз среднетяжелой пневмонии, и лечение проводилось в стационаре. 42 (23,33%) пациента с диагнозом пневмонии легкой степени тяжести лечились амбулаторно.

Средний возраст пациентов составил $42,08 \pm 13,92$ года.

У 117 (65%) пациентов пневмония была правосторонней, у 63 (35%) — левосторонней. По доле поражения пациенты распределились так: нижнедолевая пневмония — 132 (73,33%) пациента, среднедолевая пневмония — 23 (12,78%) пациента, верхнедолевая пневмония — 25 (13,89%) пациентов.

Дизайн исследования предполагал четыре непосредственных визита к пациенту в процессе болезни и один телефонный контакт (эквивалент 5 визита) на этапе реконвалесценции.

При включении в исследование (1 визит) у пациентов были следующие жалобы: на повышение температуры тела — 148 (82,22%) пациентов, на кашель — 170 (94,44%), на отделение мокроты — 151 (83,89%), на одышку — 110 (61,11%), на боль в грудной клетке при дыхании — 71 (39,44%) пациент.

Аускультативно признаки пневмонии выявлялись у 176 (97,78%) пациентов, при этом жесткое дыхание определялось у 126 (70%), влажные мелкопузырчатые хрипы у 93 (51,67%), локально сухие хрипы у 36 (20%), крепитация у 83 (46,11%), шум трения плевры у 5 пациентов (2,78%).

Анализ гемограммы выявил изменения, проявляющиеся в умеренном повышении СОЭ (не более 35 мм/час) на фоне умеренного лейкоцитоза у 92 (51,11%) пациентов.

Помимо этого, пациентами ежедневно в течение 14 дней проводилась балльная оценка основных симптомов пневмонии. Для этого использовалась следующая градация:

- Температура тела: 0 баллов — < $36,9^\circ\text{C}$; 1 балл — $37,0-37,9^\circ\text{C}$; 2 балла — $38,0-38,9^\circ\text{C}$; 3 балла — $>39,0^\circ\text{C}$;

- кашель: 0 баллов — нет; 1 балл — слабо выражен; 2 балла — умеренно выражен; 3 балла — сильный;

- мокрота: 0 баллов — нет; 1 балл — слабо выражена; 2 балла — умеренно выражена; 3 балла — сильная;

- боль в груди: 0 баллов — нет; 1 балл — слабо выражена; 2 балла — умеренно выражена; 3 балла — сильная;

- одышка: 0 баллов — нет; 1 балл — слабо выражена; 2 балла — умеренно выражена; 3 балла — сильная.

Согласно протоколу, всем пациентам, включенным в исследование, назначался азитромицин (Зитролид®) по 500 мг в сутки однократно за 1 час до еды в течение 3 дней.

Если сопутствующая патология не входила в критерии исключения пациента из исследования, а используемые лекарственные препараты можно было применять одновременно с Зитролидом®, то лечение сопутствующей патологии проводилось по обычной

схеме, а все дополнительные лекарственные препараты, принимаемые пациентом, фиксировались в Индивидуальной Регистрационной Карте в разделе сопутствующей терапии.

Методы оценки и критерии эффективности/достаточности антибактериальной терапии (АБТ) определялись согласно практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых под редакцией А. Г. Чучалина, А. И. Синопольникова, Л. С. Страчунского и др. (2006 г.) [8].

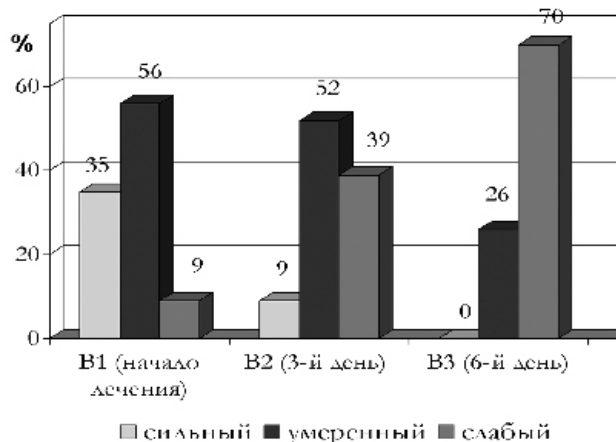


Рис. 2. Динамика выраженности кашля (%).

В1, В2, В3 — соответственно 1, 2 и 3-й визиты

Критерии первоначальной эффективности АБТ на визите 2 (третий день наблюдения, завершение антибиотикотерапии):

- температура тела $\leq 37,5^\circ\text{C}$;

- отсутствие интоксикации;

- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту).

Исследуемый препарат считался эффективным, если имелась положительная динамика по одному и более вышеуказанным критериям по сравнению с визитом 1. Данному условию на третий день приема Зитролида® отвечали все исследуемые пациенты.

Эффективность/достаточность АБТ оценивалась также три дня спустя после завершения антибиотикотерапии на 3-м визите (шестой день наблюдения) в соответствии со следующими критериями:

- температура тела $\leq 37,5^\circ\text{C}$ (в течение 3-х последних дней);

- отсутствие интоксикации;

- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту);

- отсутствие гнойной мокроты;

- количество лейкоцитов в крови < 10×10^9 /л, нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%.

На рисунке 2 представлена динамика интенсивности кашля пациентов: К моменту завершения приема азитромицина (уже на третий день наблюдения) частота сильного кашля уменьшилась в 3,9 раз, а на шестой день наблюдения кашель сохранялся только слабый и умеренной выраженности.

На рисунке 3 можно увидеть отчетливые тенденции регресса клинической симптоматики ВП и на более отдаленных сроках после завершения приема Зитролида®.

При лабораторном контроле лечебного процесса на шестой день имело место достоверное снижение СОЭ до 15,4 мм/ч ($p < 0,05$) и лейкоцитоза периферической крови (с $9,7$ до $6,9 \times 10^9$ /л, $p < 0,05$), не было статистически значимой динамики показателей функциональных проб печени и уровня гликемии.

Проведенный курс антибиотикотерапии считался эффективным и достаточным, если состояние пациента соответствовало всем указанным критериям эффективности терапии, включая отсутствие отрицательной динамики при рентгенологическом исследовании, выполняемом на 4-м визите (10-14-й день наблюдения) [8].

Окончательная клиническая эффективность лечения Зитролидом® оценивалась на 20-й день (аналог 5-го визита) при телефонном контакте по следующим критериям исхода ВП:

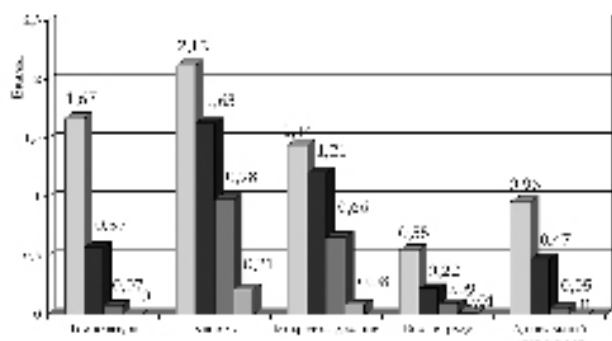
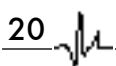


Рис. 3. Динамика выраженности симптоматики ВП с первого по четвертый визиты (в баллах)

Рис. 3. Динамика выраженности симптоматики ВП с первого по четвертый визиты (в баллах)

- выздоровление — исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания;
- улучшение — улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов заболевания, отмеченных перед началом исследования;
- отсутствие эффекта — отсутствие динамики симптомов заболевания или ухудшение состояния;
- рецидив — улучшение или исчезновение исходных симптомов с последующим их ухудшением или повторным появлением в течение 10 дней антибиотикотерапии;
- невозможно оценить — лечение препаратом прекращено вследствие развития аллергической реакции или других побочных эффектов, а также прогрессирование другого воспалительного процесса, неподдающегося лечению исследуемым препаратом.

Терапия считалась эффективной при исчезновении к 5-му визиту клинических признаков пневмонии (на 20-й день от начала наблюдения) с нормализацией (или четкой тенденцией к нормализации) рентгенологической картины. Во всех других случаях терапия расценивалась как неэффективная.

В данном исследовании ни у кого из пациентов на 14-й день заболевания не было случаев отрицательной рентгенологической динамики и признаков рецидива клинической симптоматики

пневмонии после прекращения приема Зитролида® (при контрольном контакте на 20-й день).

Клиническая эффективность при 5-м визите была расценена у 176 (97,78%) пациентов как выздоровление, у 4 (2,22%) пациентов — как улучшение. В соответствии с этим, терапия была признана эффективной у 180 (100%) пациентов.

Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 6 пациентов (3,33%) и выражались в диспептических расстройствах (у 2 пациентов в виде метеоризма, у 4 пациентов — в виде тошноты). Выявленные НЯ не требовали отмены препарата. Последствия НЯ были расценены у всех пациентов как выздоровление без последствий. Таким образом, в 96,67% случаев переносимость Зитролида® была признана отличной и в 3,33% — хорошей.

В результате проведенного открытого многоцентрового неслепого исследования эффективности, безопасности и переносимости 3-дневного курса отечественного азитромицина (Зитролид®, ОАО «Отечественные лекарства») по 500 мг в сутки была показана его высокая эффективность (100%), безопасность и отличная переносимость (96,7%) при лечении внебольничных пневмоний нетяжелого течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков М. В. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых. // Пульмонология. — 2005. — № 5. — С. 53-60.
2. Общая заболеваемость взрослого населения по классам болезней 2000-2004 гг. Российская Федерация. Доступно с: www.mzsrf.ru/stat.
3. Рачина С. А., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей. // Фарматека. — 2006. — № 11 (126). — С. 12-18.
4. Смертность населения Российской Федерации, 2002 год. Статистические материалы. — М.: МЗ РФ, 2003. — 187 с.
5. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002. — 436 с.
6. Ушкалова Е. А. Макролиды в фармакотерапии внебольничных пневмоний. // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4. — № 4. — С. 27-30.
7. Федеральная целевая программа «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002-2007». Доступно с: www.spiro.ru/info.
8. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006. — 76 с.
9. Antibiotics and the Lung. / Ed. by M. Cazzola, F. Blasi, S. Ewig. European Respiratory Monograph, 2004. — 9 (28): 267.
10. European Lung White Book. Available from: www.ersnet.org/1/6/Order-form_bigWB.pdf.

Возможности лечения среднетяжелой внебольничной пневмонии левофлоксацином (Флорацидом®)

Р. Ф. ХАМИТОВ, З. Н. ЯКУПОВА, Казанский медицинский университет МЗ РФ.
Т. Н. СУЛБАЕВА, Е. Н. НАЙДЕНОВА, Т. Н. ОДАРЕНКО, В. А. ПЕТРОСЯН,
поликлиника № 18 МУЗ г. Казани.

В 2006 году демографическая ситуация в Российской Федерации улучшилась. Намечилась устойчивая тенденция к снижению осложнений и смертности от социально значимых заболеваний. Так, в январе-ноябре 2006 года по сравнению с аналогичным периодом 2005 года смертность от болезней системы кровообращения снизилась на 4,7%; от болезней органов дыхания — на 12% [2]. Это особенно актуально, учитывая лидирующие позиции, которые занимают болезни органов дыхания по распространенности и в структуре первичной заболеваемости взрослого населения. Эти показатели для Республики Татарстан в 2004 г. составили соответственно 117,9 и 276,5 на 1 тыс. населения [4]. При детальной оценке вклада отдельных заболеваний органов дыха-

ния в смертность взрослого населения обращает на себя внимание внебольничная пневмония (ВП), которая в США в перечне основных причин смерти занимает 6-е место, а в странах Евросоюза — 4-е место, уступая в Европе только ишемической болезни сердца, cerebrovasкулярным заболеваниям и раку легкого [3]. Весьма важное значение в предотвращении летальных исходов пневмоний имеют своевременная диагностика заболевания и адекватная антимикробная терапия. Понятие адекватности является достаточно многосторонним и включает не только своевременность ее начала и этиологическую направленность, но также и аспекты достаточной комплаентности терапии и экономической целесообразности. В этом плане все большее внимание