

Результаты многоцентрового исследования: Зитролид® (азитромицин) при внебольничной пневмонии нетяжёлого течения

Р.Ф. Хамитов¹, Т.Н. Сулбаева², Е.С. Попова³,
С.Н. Волкова⁴, О.М. Королькова⁵, И.В. Демко⁶,
Н.Г. Форсикова⁷, Р.Б. Хасанова⁸, И.С. Петрухин⁹

В наши дни респираторная патология занимает ведущие позиции в общей структуре заболеваемости (42 %), составляя в 2004 г. 20 280 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 частности, со значительной резистентностью пневмококков к лекарственным препаратам, а также с распространённостью 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 биллионов евро [10]. Все это определяет актуальность разработки новых методов этиологической диагностики пневмоний, а также совершенствования клинико-лабораторной и экономической эффективности различных вариантов антимикробной терапии.

С целью дальнейшего изучения эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии (ВП), в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хель-

синкской декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами Качественной клинической практики (GCP), в 11 городах России (Воронеж, Казань, Красноярск, Нижний Новгород, Пермь, Самара, Ставрополь, Санкт-Петербург, Тюмень, Тольятти, Тверь) было проведено открытое многоцентровое не сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости азитромицина (Зитролид®, ОАО «Отечественные лекарства»).

Материал и методы исследования

В исследование было вовлечено 180 пациентов в возрасте до 60 лет без тяжёлой сопутствующей патологии с дебютом нетяжёлой ВП. Для данной категории больных, согласно практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых под редакцией А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Л.С. Страчунского и др. (2006), препаратом выбора терапии является азитромицин [8]. Поэтому, учитывая фармакоэкономические преимущества, им был назначен в режиме монотерапии Зитролид® (ОАО «Отечественные лекарства») в течение короткого трёхдневного периода. 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:

1. Установленный диагноз ВП согласно следующим диагностическим критериям:

- наличие рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
- наличие по крайней мере двух из перечисленных клинических признаков:
 - острой лихорадки в начале заболевания (температура выше 38,0 °C);
 - кашля;
 - физикальных признаков пневмонии (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, жесткое/бронхиальное дыхание, локальное укорочение перкуторного звука);
 - лейкоцитоза более $9 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерного сдвига в лейкоформуле более 10 %.

2. Возникновение заболевания вне стационара и организованных коллективов (дома престарелых, санатории и др.).

3. Возраст от 18 до 60 лет.

Критерии исключения:

1. Предшествующая антибиотикотерапия по поводу данного заболевания длительностью сутки или более.

2. Сопутствующие заболевания (лёгочные: хроническая обструктивная болезнь лёгких, эмпиема плевры, лёгочные деструкции, активный туберкулёз; внелёгочные: застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная и печёночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет).

3. Частые пневмонии (чаще двух раз в год).

4. Необходимость лечения в условиях отделений интенсивной терапии при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных признаков:

- острой дыхательной недостаточности с частотой дыхания свыше 30 в минуту;

¹ Кафедра факультетской терапии КГМУ, Казань;

² Поликлиника № 18 УЗ, Казань;

³ МУЗ ГКБ № 25, Волгоград;

⁴ Кафедра терапии ФУВ НГМА, Нижний Новгород;

⁵ Кафедра госпитальной терапии ВГМА, Воронеж;

⁶ Кафедра внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО КрасГМА, Красноярск;

⁷ ГКБ № 4, Ставрополь;

⁸ Кафедра госпитальной терапии № 2 ПГМА, Пермь;

⁹ Кафедра общеврачебной практики и профилактической медицины с курсом основ доказательной медицины ТГМА, Тверь.

- артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.);
- двух- или многодолевого поражения;
- нарушения сознания;
- внелёгочных очагов инфекции (менингит, перикардит и др.);
- лейкопении менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоза более $20 \times 10^9/\text{л}$;
- уровня гемоглобина ниже 100 г/л;
- острой почечной недостаточности (анурия, креатинин крови выше 176,7 мкмоль/л).

5. Беременность и лактация.

6. Приём антацидов или других лекарственных средств, замедляющих всасывание азитромицина.

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

8. Непереносимость азитромицина.

9. 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. Сорок два (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 %), среднедолевая пневмония – 23 (12,78 %), 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 (первый визит) на повышение температуры тела жаловались 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 жёсткое дыхание определялось у 126 (70 %), влажные мелкопузырчатые хрипы – у 93 (51,67 %), локальные 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 – ниже $36,9^\circ\text{C}$;
 - 1 балл – $37,0\text{--}37,9^\circ\text{C}$;
 - 2 балла – $38,0\text{--}38,9^\circ\text{C}$;
 - 3 балла – выше $39,0^\circ\text{C}$;
- 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 час до еды в течение трёх 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 рекоменда-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит), скарлатина;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальная и атипичная пневмония, бронхит);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично-инфицированные дерматозы);
- инфекции урогенитального тракта (гонорейный и негонорейный уретрит и/или цервицит);
- болезнь Лайма (боррелиоз) для лечения начальной стадии;
- заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *H. pylori* (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, в т.ч. к другим макролидам; печеночная и/или почечная недостаточность; период лактации.

ЗИТРОЛИД ФОРТЕ (Щелковский витаминный завод, Россия)

Азитромицин

Капсулы 0,25 г; капсулы 0,5 г

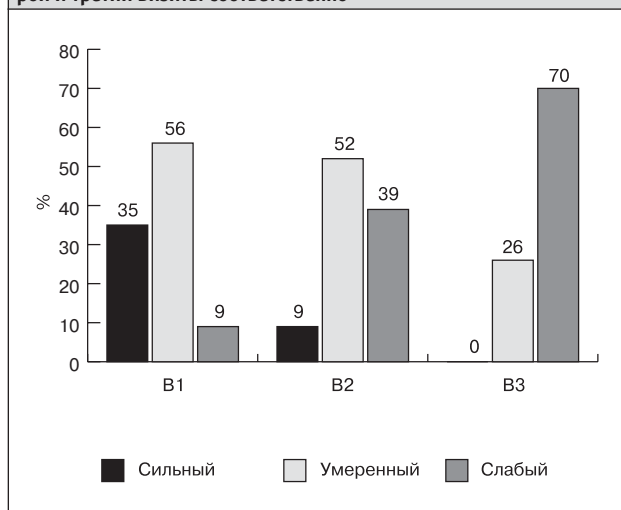
С осторожностью – аритмия (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT), беременность, дети с выраженными нарушениями функции печени или почек.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

	Первый приём	Последующий приём	Курсовая доза
Пневмонии и трахеобронхиты легкой и средней степени тяжести	500 мг в сутки в течение 3 дней		1,5 г
	500 мг	250 мг в сутки в течение 4 дней	1,5 г
Атипичные пневмонии и легионеллёз	1 г	500 мг в сутки в течение 6–8 дней	4–5 г

Разделы: Фармакокинетика, Фармакодинамика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 1. Динамика выраженности кашля: В1, В2, В3 – первый, второй и третий визиты соответственно



циям по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых под редакцией А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Л.С. Стречунского и др. (2006) [8].

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

1. Температура тела не выше 37,5 °С.
2. Отсутствие интоксикации.
3. 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 первым визитом. Данному условию на третий день приёма Зитролида® отвечали все участвующие в исследовании пациенты.

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

1. Температура тела не выше 37,5 °С (в течение трёх последних дней).
2. Отсутствие интоксикации.
3. Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту).
4. Отсутствие гнойной мокроты.
5. Количество лейкоцитов в крови менее $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – менее 80 %, юных форм – менее 6 %.

На рис. 1 представлена динамика интенсивности кашля пациентов. К моменту завершения приёма Зитролида® (уже на третий день наблюдения) частота сильного кашля уменьшилась в 3,9 раза, а на шестой день наблюдения кашель сохранялся только слабой и умеренной выраженности.

На рис. 2 можно увидеть отчетливые тенденции регресса клинической симптоматики ВП и на более отдаленных сроках после завершения приёма 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 $6,9 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), не было статистически значимой динамики показателей функциональных проб печени и уровня гликемии.

Проведенный курс антибиотикотерапии считался эффективным и достаточным, если состо-

Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

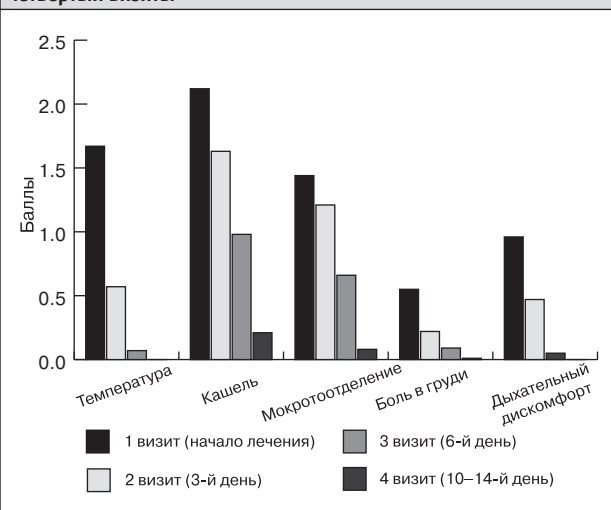
Хорошая переносимость



ОАО «Отечественные лекарства»
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081
Произведено в сотрудничестве с компанией
«Chemo Iberica S.A.» Испания



Рис. 2. Динамика выраженности симптоматики ВП с первого по четвертый визиты



яние пациента соответствовало всем указанным критериям эффективности терапии, включая отсутствие отрицательной динамики при рентгенологическом исследовании, выполняемом на четвёртом визите (10–14-й день наблюдения) [8].

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

- 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 состояния или исчезновение исходных симптомов с последующим ухудшением или повторным их появлением в течение 10 дней антибиотикотерапии;
- невозможно оценить – лечение препаратом прекращено вследствие развития аллергической реакции или других побочных эффектов, а также прогрессирования другого воспалительного процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом.

Терапия считалась эффективной при исчезновении к пятому 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 одного из пациентов на 14-й день заболевания не было случаев отрицательной рентгенологической динамики и признаков рецидива клинической симптоматики пневмонии после прекращения приёма Зитролида® (при контрольном контакте на 20-й день).

Клиническая эффективность при пятом 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 наблюдались у 6 пациентов (3,33 %) и выражались в диспептических расстройствах (у двоих пациентов в виде метеоризма, у четырёх пациентов – в виде тошноты). Выявленные нежелательные явления не требовали отмены препарата, их последствия 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 не сравнительного исследования эффективности, безопасности и переносимости трёхдневного курса 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.mzsrff.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. Ушколова 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 годы». 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.Biasi, 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

Новое поколение антибиотиков

Английские учёные создали новое поколение антибиотиков, которое способно снизить курс приёма в два раза. Для начала апробация будет осуществлена на внутрибольничном штамме золотистого стафилококка. Обычно эта бактерия нечувствительна к стандартному набору антибиотиков, и её лечение часто остается «за кадром», кроме того, планируется лечить новыми препаратами и другие инфекции, например туберкулёз.

Клинические исследования начнутся в 2007 г., и на фармацевтические рынки препарат поступит примерно через 5 лет.

Преодоление устойчивости к антибиотику – залог его долгой жизни. Сегодня ситуация такова, что

компания-разработчик может потратить годы на создание антибиотика, эффективность которого будет измеряться несколькими месяцами. Новый препарат НТ61 разрабатывался как антибактериальный крем для лечения устойчивого стафилококка в носу – излюбленном месте обитания микроба. Он показал весьма высокие результаты в тестах на животных и обещает стать одним из самых эффективных препаратов для борьбы со стафилококком.

Кроме более высокой эффективности, такой препарат будет иметь и меньший курс лечения. По словам разработчиков, принимая антибиотик вроде пенициллина, вы не можете рассчитывать на курс менее 5–7 дней. Новый препарат будет лишён этого недостатка, и его нужно будет принимать всего один-два дня.

medicinform.net