

Вильпрафен Солютаб®: современный подход к лечению внебольничной пневмонии

М.А. Мухина, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии ГОУ
ВПО РГМУ

Ключевые слова: макролиды, джозамицин, вне-
больничная пневмония, солютаб.

Внебольничная пневмония (ВП), по-прежнему, остаётся одним из наиболее распространённых острых инфекционно-воспалительных заболеваний с высокими показателями заболеваемости и летальности. По некоторым оценочным данным, в России число пациентов с ВП достигает 1,5 млн в год, а уровень летальности при ВП находится в интервале 15,5–52,2 на 100 000 населения [1]. ВП является одной из наиболее частых причин обращения к врачу [1].

Выбор стартового антибиотика для лечения ВП зависит от множества факторов, но в большинстве случаев антибактериальная терапия предполагает использование препаратов, активных в отношении пневмококка, являющегося основным возбудителем ВП во всех возрастных группах и при разной степени тяжести заболевания, а также внутриклеточных респираторных патогенов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), которые имеют наибольшее клиническое значение у лиц молодого и среднего возраста. Нередко у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляется смешанная или ко-инфекция. Так, например, едва ли не у каждого второго больного с пневмококковой этиологией заболевания одновременно удаётся обнаружить серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекции [2]. При наличии у пациентов ряда хронических сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность), а также в пожилом возрасте необходимо учитывать активность препаратов в отношении

S. aureus и грамотрицательных энтеробактерий [3]. Рекомендации по режимам антибактериальной терапии ВП у взрослых приведены в таблице 1.

Макролиды сохраняют ключевую роль в лечении ВП [4–8]. Достоинством этой группы препаратов является стабильная активность в отношении атипичных микроорганизмов с внутриклеточной локализацией наряду с высокой антипневмококковой активностью. Антибиотики группы макролидов в монотерапии предусмотрены для лечения нетяжёлой ВП преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста без серьёзной сопутствующей патологии [9]. У госпитализированных пациентов макролиды могут применяться в комбинации с β-лактамами антибиотиками [8]. Как показывают исследования, комбинированная АБТ, включающая β-лактам и макролид, способствует улучшению клинических исходов заболевания и сокращению продолжительности пребывания пациентов в стационаре, чему, возможно, способствуют их иммуномодулирующий, мукорегулирующий и противовоспалительный эффекты [10–12].

Таблица 1. Антибактериальная терапия ВП у взрослых			
Группа пациентов	Основные возбудители	Основные препараты	Альтернативные препараты
Амбулаторные пациенты			
Нетяжёлая ВП у пациентов до 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин или макролиды внутрь	Респираторные фторхинолоны внутрь
Нетяжёлая ВП у пациентов старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат внутрь	Респираторные фторхинолоны внутрь
Госпитализированные пациенты			
Нетяжёлая пневмония	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Бета-лактамы (бензилпенициллин или ампициллин, амоксициллин/клавуланат или цефотаксим или цефтриаксон или цефуроксим парентерально) ± макролид внутрь	Респираторные фторхинолоны в/в
Тяжёлая пневмония	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат или цефотаксим или цефтриаксон + макролид в/в	Респираторные фторхинолоны в/в + цефалоспорины III

Общая характеристика джозамицина

Джозамицин – природный 16-членный макролидный антибиотик, внедрённый в клиническую практику с 70-х гг. прошлого века. Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом.

По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам [13]. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие, однако в отношении высокочувствительных возбудителей при высокой концентрации и низкой микробной плотности возможен бактерицидный эффект [13].

Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *S. pneumoniae*, является модификация мишени вследствие диметилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин, а также линкозамидам [14, 15].

Другой распространённый механизм устойчивости к макролидам связан с выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом), он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется [16, 17]. Таким образом, благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении части пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [18–20].

Успешное применение джозамицина при ВП обусловлено высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, в т. ч. ряда штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, и внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), играющих ключевую роль при нетяжёлом течении заболевания у пациентов без факторов риска. Другими достоинствами джозамицина являются стабильная биодоступность при пероральном приёме независимо от приёма пищи, создание высоких концентраций в бронхолёгочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [21, 22].

Использование джозамицина при внебольничной пневмонии

К настоящему времени завершён ряд зарубежных и отечественных клинических исследований вильпрафена у пациентов с ВП. В частности, в исследовании J. Mensa и соавт. у пациентов с ВП, предположительно вызванной атипичными возбудителями, на фоне терапии джозамицином в 100 % случаев наблюдалось выздоровление без последующих рецидивов заболевания [25]. Сходные результаты отмечены и в исследовании D. Grendel и соавт., где джозамицин показал высокую эффективность при лечении ВП у детей в случае назначения в качестве препарата второй линии при неэффективности стартовой терапии б-лактамами антибиотиками [26]. Высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приёма была также отмечена при лечении нетяжёлой ВП у пациентов моложе 60 лет без факторов риска грамотрицательных возбудителей в этиологии ВП [27]. В крупном постмаркетинговом исследовании R. Lozano и соавт. эффективность джозамицина при лечении ВП достигала 96,5 %; исследователи отметили хорошую переносимость препарата и быстрое развитие клинического эффекта [29].

В ряде исследований джозамицин продемонстрировал сравнимую эффективность с другими препаратами, традиционно применяющимися при лечении ВП. Так, в клиническом исследовании у 72 взрослых госпитализированных пациентов, получавших кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки или джозамицин в дозе 1 г 2 раза в сутки максимум до 14 дней, клиническая эффективность препаратов составила 91,5 и 87,0 %, бактериологическая – 85,7 и 90 % для кларитромицина и джозамицина соответственно, без достоверных различий между препаратами [28].

В российском многоцентровом исследовании джозамицин показал высокую клиническую (92,8 %) и бактериологическую (85,6 %) эффективность, а также благоприятный профиль безопасности у пациентов с нетяжёлой ВП, госпитализированных в несколько московских клиник [30]. Клиническая и бактериологическая эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями Европейского руководства по оценке противoinфекционных лекарственных средств [23].

Таким образом, опыт успешного применения джозамицина, накопленный к настоящему времени свидетельствует о том, что джозамицин обладает высокой эффективностью при ВП, и, наряду с другими макролидами, может рассматриваться, как препарат первой линии при нетяжёлом течении заболевания у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска.

Таблица 2. Основные сравнительные характеристики обычных и растворимых пероральных ЛФ антибиотиков

Характеристика	Обычная форма	Форма Солютаб
Фармакокинетика: всасывание	Необходимость определённого времени для растворения оболочки; неоднородность высвобождающихся частиц ЛВ; непрогнозируемое высвобождение на ограниченном участке ЖКТ; вариабельность всасывания	Большая площадь поверхности всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови; стабильное и предсказуемое всасывание
Воздействие на кишечник	Большая остаточная концентрация ЛВ в кишечнике, способствующая неблагоприятному воздействию на его микрофлору	Минимальное воздействие на микрофлору кишечника за счёт более полной абсорбции ЛВ
Ограничения использования у взрослых	Трудности применения у «лежачих» больных – необходимость находиться в вертикальном положении не менее 5–10 минут	Возможность применения «лежачими» больными, так как можно приготовить жидкую лекарственную форму; нельзя растворять в высокоминерализованной воде, прохладительных напитках
Применение в педиатрии	Невозможность (или затруднение) проглатывания детьми младшего возраста; необходимость дополнительной детской ЛФ (суспензии, сиропы)	Возможность применения у взрослых и детей; таблетки можно проглатывать целиком или растворять в воде

Новая лекарственная форма джозамицина – диспергируемые таблетки

Достижение высокой клинической эффективности антибактериальной терапии в амбулаторных условиях во многом зависит от приверженности пациентов к лечению. Несоблюдение режима приёма препаратов, а также досрочное прекращение их использования в связи с неудобством приёма или возникновением нежелательных эффектов неблагоприятно влияет на исходы лечения, способствует хронизации процесса, появлению рецидивов и формированию микробной резистентности.

Современные разработки в области антимикробной химиотерапии направлены не только на создание совершенно новых субстанций, но и на улучшение фармакокинетики существующих препаратов, которые важны для обеспечения их фармакодинамических свойств. Кроме того, они позволяют существенным образом повысить комплаентность, уменьшить число нежелательных реакций и добиться лучших терапевтических результатов.

Среди инновационных разработок достойное место занимают так называемые растворимые формы на основе технологии «Солютаб». Основное преимущество данной технологии заключается в оптимизации фармакокинетики, направленной на повышение абсорбции и биодоступности активных компонентов при приёме внутрь. Принципиальные различия между обычными таблетками и растворимой ЛФ антибиотиков, изготовленной по технологии «Солютаб», представлены в таблице 2; каждое из положений которой подтверждено результатами лабораторных и клинических исследований.

Главный принцип технологии «Солютаб» – это контролируемое высвобождение активных веществ, обеспечиваемое микрочастицами, состоящими из активного вещества, связанного с неактивным наполнителем. Так, после приёма растворенной таблетки «Солютаб» через 10–30 секунд микрочастицы таблетки равномерно распределяются в желудке. Процесс высвобождения лекарственного вещества контролируется скоростью проникновения воды в микрочастицы в желудке, так что полное высвобождение активных веществ происходит при достижении препаратом «окна абсорбции», т. е. двенадцатиперстной кишки. Это обеспечивает максимально полное всасывание и минимальную остаточную концентрацию действующих веществ в желудочно-кишечном тракте. По такой технологии изготовлены многие лекарственные формы антибиотиков (табл. 3).

В группе антибиотиков в лекарственной форме Солютаб достойное место занимает новая форма джозамицина – Вильпрафен Солютаб®. Препарат с успехом используется для лечения инфекций различной локализации, включая инфекции респираторного тракта.

Учитывая вышесказанное, можно выделить следующие преимущества препарата Вильпрафен Солютаб® для лечения ВП:

1. Высокая активность в отношении основных возбудителей ВП.
2. Активность в отношении ряда штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к другим макролидам (азитромицину, кларитромицину и др.).
3. Хороший профиль безопасности.

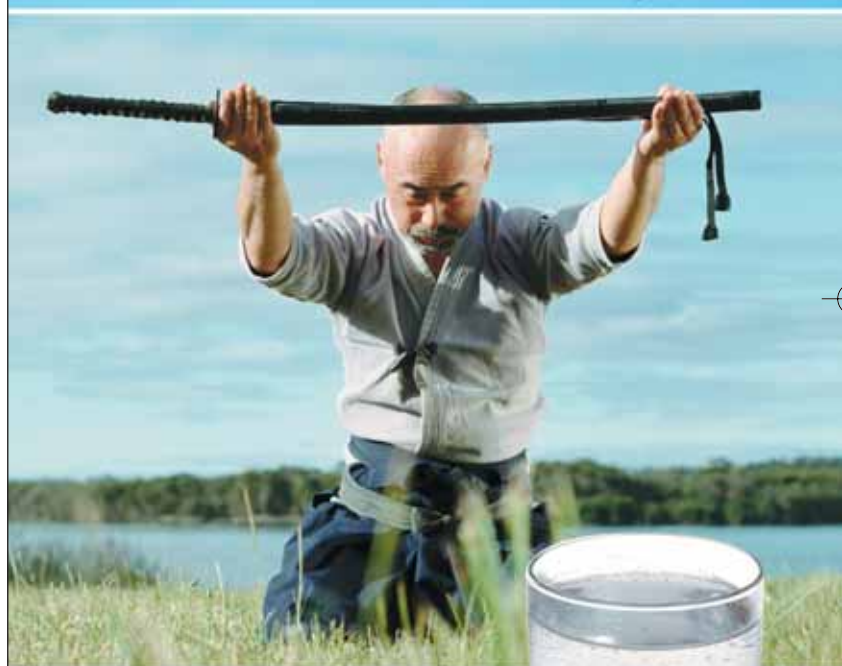
Таблица 3. Антимикробные препараты, изготовленные по технологии «Солютаб»

Торговое название ЛФ	Активное вещество
Флемоксин Солютаб®	Амоксициллин
Флемоклав Солютаб	Амоксициллин/клавуланат
Юнидокс Солютаб®	Доксициклин
Вильпрафен Солютаб®	Джозамицин

Вильпрафен Солютаб® джозамицин

Природный 16-членный
макролидный антибиотик

Когда другие макролиды
бессильны



Новые возможности
в лечении инфекций
дыхательных путей
и ЛОР-органов



4. Улучшенные фармакокинетические свойства за счёт лекарственной формы Солютаб, способствующие более высокой эффективности, улучшенной переносимости и минимизирующие вероятность формирования микробной резистентности.
5. Удобство использования.

Таким образом, использование новой формы джозамицина – Вильпрафена Солютаб® для лечения ВП является обоснованным и соответствует современным стандартам и принципам фармакотерапии.

Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга 2003; 42–44.
2. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // *Consilium Medium*. 2001; 3: 3: 138–140.
3. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов П.С., Страчунский Л.С. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. В кн.: Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопольникова, Н.Е. Чернеховской. М.: Экономика и информатика, 2002.
4. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America* // *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 347–82.
5. British Thoracic Society. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults // *Thorax*. 2001; 56: Suppl. IV: 1–64.
6. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. 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–S72.
7. Paul M., Nielsen A.D., Gafter-Gvili A. et al. The need for macrolides in hospitalized community-acquired pneumonia: propensity analysis // *Eur Respir J*. 2007; 30 3: 525–531.
8. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С., Козлов П.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: 2006.
9. Синопольников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения // *PMЖ*. 2003; 11: 2.
10. Stahl J.E., Barza M., DesJardin J., Martin R., Eckman M.H. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2576–2580.
11. Robenshtok E., Shefet D., Gafter-Gvili A., Paul M., Vidal L., Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD004418. doi: 10.1002/14651858.CD004418.pub3.
12. Синопольников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. Материалы 14 конгресса ECCMID // *Российские медицинские вести*. 2004; 2: 9.
13. Попкова А.М., Верткин А.Л., Колобова С.В. Макролиды (моногра-

фия), М.: 2000; 16/

14. Sauermann R., Gatringer R., Graninger W., et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolates from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother*. 2003; 51: 53–7.
15. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria // *J. Antimicrob. Chemother*. 2004; 54: 247–250.
16. Giovanetti E., Brensiani A., Burioni R., Valardo P. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of *Streptococcus pyogenes* // *Antimicrob Agent. Chemother*. 2002; 46: 3750–3755.
17. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism // *Curr. Opin. Inf. Dis*. 1999; 12: 529–536.
18. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000; 44: 3395–3401.
19. Klugman K., Capper T., Widdowson C. et al. Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of South African isolates // *J. Antimicrob. Chemother*. 1998; 42: 729–734.
20. Козлов П.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *KMAX* 2006; 8: 1: 33–47.
21. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998; 304.
22. Privitera G., Bonino S., Del Mastro S. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1984; 4(3): 201–7.
23. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств / Под редакцией T.R. Beam Jr., D.N. Gilbert, C.M. Kunin. Смоленск: Амипресс. 1996.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighth Informational Supplement. M: 100-S8 – 1999; 18: 1.
25. Mensa J., Trilla A., Tarello I. et al. Treatment of atypical pneumonia with josamycin // *Med. Clin. (Barc)*. 1989; 92: 8: 285–287.
26. Gendrel D., Raymond J., Moulin F., et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 1997; 16: 5: 388–391.
27. Mensa J., Trilla A., Moreno A et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin // *J. Antimicrob. Chemother*. 1993; 31: 5: 749–754.
28. Straneo J., Scarpazza G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia // *J. Int. Med. Res*. 1990; 18: 2: 164–170.
29. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections // *Clin. Ther*. 1991; 13: 2: 181–288.
30. Белоусов Ю.Б., Синопольников А.И., Яковлев С.В., Мухина М.А., Шаляпина О.В. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжёлой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования // *KMAX*. 2007; 9: 1: 48–56.