

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «АЗИМЕД®» У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

В.И. Матяш

*Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН
Украины, Киев*

Ключевые слова: внебольничная пневмония, лечение, азитромицин.

Пневмония относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и до сих пор остается серьезной медико-социальной проблемой. Так, заболеваемость пневмонией среди взрослого населения Украины в 1998—2000 гг. составляла 4,3—4,7 на 1000 населения, а смертность — 10,0—13,3 на 100 000 населения (2—3% от общего количества заболевших). В то же время потеря трудоспособности из-за пневмонии в Украине достигала в 2000 г. 13,1 дня на 100 работающих, при средней продолжительности на 1 работающего 19,5 дня [2].

На II съезде пульмонологов Украины в 1998 г. было принято соглашение по данному заболеванию, которое нашло отражение в приказе Министерства здравоохранения Украины № 311 от 30.12.99 г. Все больные пневмонией, в зависимости от возраста, преморбидного фона, а также этиологии и условий возникновения пневмонии, делятся на четыре основные категории. Для наиболее распространенной и массовой первой категории, к которой относятся пациенты с внегоспитальной пневмонией в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, основными возбудителями являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae*. В 30—50% случаев возбудитель не определяется. Все это накладывает на врача-практика большую ответственность за выбор адекватной эмпирической антибиотикотерапии.

Обоснование исследования

Учитывая неоднородность структуры возбудителей, вызывающих внегоспитальные пневмонии, мы сочли целесообразным включить в исследование препарат, обладающий характеристиками, позволяющими охватить максимально возможный спектр вероятных возбудителей внегоспитальной пневмонии. Такими характеристиками обладают препараты группы макролидных антибиотиков, в частности азитромицин [1, 3, 4].

В исследовании мы использовали азитромицин, который выпускает ОАО «Киевмедпрепарат» под торговым названием «Азимед».

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

«Азимед» быстро всасывается из пищеварительного канала, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 2,5 ч. «Азимед» хорошо проникает и накапливается в миндалинах, воспалительном экссудате среднего уха, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, выстилающем эпителии альвеол, а также в органах мочеполового тракта. Концентрация препарата в клетках и тканях организма в десятки раз превышает концентрацию в сыворотке крови. «Азимед» способен накапливаться в фагоцитах, которые доставляют препарат в места локализации инфекции, где концентрация препарата увеличивается на 24—34% по сравнению с концентрациями в здоровых тканях [1]. «Азимед» сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после прие-

ма последней дозы, что позволяет принимать препарат короткими курсами по 3—5 дней.

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

Из побочных эффектов при приеме «Азимеда» могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, редко — высыпания на коже. Из противопоказаний наиболее существенны аллергическая реакция на макролиды, нарушение функции почек и печени. Широта антибактериального спектра препарата «Азимед» и его фармакокинетические характеристики гарантируют высокую степень вероятности положительного успеха при проведении эмпирической антибиотикотерапии. В связи с этим мы считаем вполне обоснованным применение препарата «Азимед» в терапии внебольничных пневмоний у лиц моложе 60 лет, не имеющих сопутствующих заболеваний.

Характеристика исследования

Цель исследования — оценка клинической эффективности и безопасности препарата «Азимед» при нетяжелых внегоспитальных пневмониях у больных в возрасте до 60 лет, не имеющих сопутствующей патологии. Вид исследования — открытое несравнительное проспективное.

Исследование выполняли в соответствии с требованиями Государственного научно-экспертного центра лекарственных средств МЗ Украины на базе Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л. В. Громашевского АМН Украины. В исследование были включены 30 больных в возрасте от 18 до 60 лет без сопутствующих заболеваний с установленным рентгенологически диагнозом — внебольничная пневмония нетяжелого течения из числа пациентов, поступивших в стационар с диагнозом пневмонии, или из числа больных, которым диагноз пневмонии установлен в стационаре в первые 48 ч.

При проведении скрининга больных особое внимание уделяли сбору анамнестических данных на предмет сопутствующих хронических заболеваний. Только после тщательно собранного анамнеза, соответствующего критериям и требованиям настоящего исследования, больного включали в изучаемую группу.

Согласно протоколу исследования всем больным при поступлении в стационар проводили микробиологический анализ мокроты, рентгенографию органов грудной клетки, а также общий и биохимический анализы крови. Затем больному назначали антибактериальную терапию препаратом «Азимед» по следующей схеме: 1-й день — 0,5 г (2 капсулы) 1 раз в день, 2—5-й дни — по 0,25 г (1 капсула) 1 раз в день.

Из двух существующих схем приема — пятидневной и трехдневной — мы остановили выбор

на первой, поскольку считали, что больные легче воспринимают пятидневный курс лечения такого серьезного заболевания, как пневмония, нежели трехдневный.

При заборе мокроты для исследования использовали метод глубокого отхаркивания с предварительным полосканием полости рта. Выбор этого метода был продиктован его предельной простотой, доступностью и тем, что он не требовал специального оборудования. Данные бактериальных исследований, а также физикальные и лабораторно-инструментальные служили основанием для продолжения или изменения схемы лечения препаратом «Азимед».

При анализе клинической эффективности «Азимеда» использовали только те критерии, которые были строго патогномичны для пневмонии, в совокупности с другими показателями или отдельно могли быть легко мониторированы, не требовали сложного специального оборудования. К таким показателям и критериям мы отнесли следующие:

- общие симптомы заболевания (слабость, адинамия, снижение аппетита, лихорадка);
- локальные симптомы (кашель, выделение мокроты, одышка, боль в грудной клетке);
- данные физикального обследования (хрипы, крепитация, голосовое дрожание, характер перкуторного звука);
- показатели лабораторно-инструментального обследования (рентгенография органов грудной клетки, общие и биохимические анализы крови, общий анализ мочи).

Данные клинических и лабораторных исследований статистически обрабатывали с учетом критерия Стьюдента. Для оценки достоверности полученных результатов был принят уровень значимости (P) равный 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 17 (56,7%) женщин и 13 (43,3%) мужчин, средний возраст которых составил $(39,6 \pm 19,1)$ года. Преобладали больные с бронхопневмонией (67,7%), у которых пневмония возникла как осложнение острого бронхита или трахеобронхита, у остальных больных (32,3%) наблюдалось долевое (1 больной) или сегментарное поражение легких (11 больных).

Что касается лечения препаратом «Азимед», то у 12 (40,0%) больных общее самочувствие улучшилось уже к 5-му дню заболевания, к 10—12-му дню практически все больные, за исключением одного (3,3%), не имели жалоб на общую слабость и адинамию. Динамика субъективных данных приведена в табл. 1.

Лихорадка при поступлении в стационар зафиксирована у 23 больных (76,7%), причем у 7 (23,3%) отмечена температура 39 °C и выше. Нормализация температуры наблюдалась у 18 (60,0%) больных к 3-му дню лечения, а к 6-му дню симптом гипертермии сохранился только у одного больного (табл. 2).

При физикальном обследовании больных отмечалось улучшение аускультативной картины дыха-

Таблиця 1. Динаміка суб'єктивних показателів
состояния больных, количество человек

Показатель	День исследования			
	1-й	3-й	5-й	10-й
Значительная слабость	8	6	4	0
Умеренная слабость	18	17	9	1
Незначительная слабость	4	3	2	0
Удовлетворительное самочувствие	0	0	5	29

ния. Так, при поступлении в стационар у 17 (56,7%) больных отмечались влажные хрипы, к 5-му дню лечения они сохранились только у 5 больных, а к 16—20-му дню наблюдения полностью отсутствовали какие-либо патологические аускультативные признаки у 23 (76,7%) больных. Положительная динамика наблюдалась и при перкуторном обследовании легких (табл. 3).

В процессе лечения у 20 (66,7%) больных в течение 3—5 дней уменьшилась интенсивность кашля. Мокрота, как основной компонент воспаления, в течение 2—3 дней изменялась по качественному составу с гнойной на серозно-гнойную, а затем на

серозную. Количество ее также уменьшалось, к 16—20-му дню она практически исчезла, незначительное количество мокроты сохранилось у 3 (10%) больных.

Анализ данных лабораторного обследования пациентов показал, что в начале заболевания лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом наблюдался у 28 (93,3%) больных, к 10-му дню наблюдения у 24 (80,0%) больных количество лейкоцитов и показатели количественного и качественного состава лейкограммы восстановились до физиологического уровня. Такая же динамика наблюдалась и в отношении СОЭ. Существенного изменения уровня эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя крови у наблюдаемых больных не отмечено (табл. 4).

Биохимических параметров безопасности применения препарата «Азимед», отображающих функциональное состояние экскреторной и детоксикационной активности печени и экскреторной функции почек, не отмечалось (табл. 5).

Патогенез заболевания не влиял на состояние печени и почек, а клиническое применение препарата в указанных терапевтических дозах не нарушало биологическую активность этих органов (за исключением одного случая, когда уровень креатинина повысился до 152,3 мкмоль/л), при повторном исследовании крови через 5 дней уровень креатинина был в норме.

Таблиця 2. Распределение больных в зависимости от выраженности гипертермии

Температура	День исследования							
	Поступление	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
Более 39 °С	7 (23,3%)	7	6	5	4	2	1	0
38—39 °С	5 (16,7%)	5	4	3	2	2	0	0
37—37,9 °С	11 (36,7%)	10	9	8	4	3	1	0
Нормальная	0	0	3	6	13	16	21	23

Таблиця 3. Результаты физикального обследования

Показатель	День исследования				
	1-й	3-й	5-й	8—10-й	14—16-й
Хрипы:					
влажные	17	14	5	1	0
рассеянные сухие	8	10	10	6	2
единичные сухие	5	6	9	11	5
отсутствуют	0	0	3	12	23
Характер дыхания:					
не выслушивается	5	3	0	0	0
ослабленное	7	6	4	3	0
с жестким оттенком	18	21	19	11	3
везикулярное	0	0	7	16	27
Перкуторный звук:					
тупой	11	9	2	0	—
притупленный	16	15	12	9	2
ясный легочный	3	6	16	21	28

Таблиця 4. Данні обшклинического исследования крови

Показатель	До лечения	После лечения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,4 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,3$
Цветной показатель	$0,89 \pm 0,003$	$0,9 \pm 0,002$
Гемоглобин, г/л	$136,7 \pm 2,1$	$140 \pm 2,3$
Лейкоциты, $10^9/л$	$10,2 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,1$
Эозинофилы, %	$0,9 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,04$
Миелоциты, %	$0,3 \pm 0,04$	—
Нейтрофилы, %:		
юные	$1,1 \pm 0,2$	—
палочкоядерные	$10,2 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,5$
сегментоядерные	$60,6 \pm 2,5$	$58,8 \pm 2,2$
Лимфоциты, %	$24,9 \pm 11,7$	$31,4 \pm 1,6$
Моноциты, %	$3,1 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,4$
Тромбоциты, $10^9/л$	$234,6 \pm 5,8$	$252,4 \pm 6,3$
СОЭ, мм/ч	$22,5 \pm 2,3$	$17,6 \pm 1,5$

Помимо вышеуказанных лабораторных критериев безопасности применения препарата «Азимед» следует отметить один случай побочного действия в виде тошноты и незначительных болей в эпигастральной области. С помощью фиброгастродуоденит. При более тщательном сборе анамнеза выяснилось, что у него раньше уже были подобные жалобы при приеме других препаратов, которые после их отмены самостоятельно проходили. Учитывая кратковременный подъем уровня креатинина, а также вышеприведенный случай тошноты и гастралгии, мы оценили уровень безопасности препарата «Азимед» в 93,3%.

У всех больных при поступлении в стационар было проведено бактериологическое исследование мокроты. Патогенная микрофлора (*Str. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*) выявлена у 19 (63,3%) человек. Результаты контрольного исследования через 10—12 дней после окончания антибактериальной терапии «Азимедом» приведены в табл. 6.

У 6 (20,0%) больных высевали сапрофиты ротовой полости, что свидетельствовало о недостаточно качественном заборе материала. У остальных пациентов результаты бактериального анализа считались отрицательными из-за отсутствия роста микрофлоры или обнаружения только сапрофитной микрофлоры. Чтобы исключить возможность ложноотрицательного результата при контрольном бактериальном исследовании, забор мокроты у больных проводили дважды (два дня подряд) с более тщательной подготовкой ротовой полости. Наличие воз-

Таблиця 5. Данні биохимического исследования крови

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	$64,5 \pm 1,7$	$67,8 \pm 1,5$
АЛТ, ммоль/(ч·л)	$0,67 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,05$
АСТ, ммоль/(ч·л)	$0,42 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,03$
Щелочная фосфатаза, ммоль/(ч·л)	$136,5 \pm 8,6$	$141,6 \pm 9,2$
Билирубин, ммоль/л	$18,9 \pm 0,8$	$17,3 \pm 0,6$
Мочевина, ммоль/л	$6,5 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,4$
Креатинин, ммоль/л	$116,1 \pm 2,7$	$109,8 \pm 2,1$

Таблиця 6. Результаты бактериального посева мокроты, количество больных

Микрофлора	При поступлении	Через 10—12 дней
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	2
<i>Streptococcus sanguis</i>	4	3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1

будителей *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* было выявлено только у двух пациентов.

Таким образом, эрадикация патогенов отмечена у 17 (89,5%) из 19 больных. У 2 больных наблюдалась положительная клиническая динамика, что свидетельствует о клиническом успехе проведенного лечения. Бактериологическая эффективность препарата «Азимед» составила 89,5%.

Учитывая, что диагноз пневмонии устанавливали на основании данных рентгенографии, контроль лечения осуществляли с помощью повторной рентгенографии на 16—20-й день ($18 \pm 6,2$) дня от начала терапии.

Практически у всех больных отмечена положительная динамика рентгенологической картины легких. У 1 (3,3%) больного признаки воспалительного инфильтрата полностью исчезли к 16-му дню лечения, у 3 (10%) отмечалась незначительная тяжесть в перибронхиальных отделах легких. Исключение составил только 1 (3,3%) больной, у которого отсутствовала положительная динамика на фоне приема препарата «Азимед», сохранялись гипертермия, одышка, кашель с выделением мокроты и общая слабость, не уменьшающиеся на протяжении четырех дней от начала терапии. Из более тщательно собранного анамнеза удалось выяснить, что больной являлся большим «любителем» эритромицина, который он самостоятельно принимал

на протязі декількох останніх років при простудних захворюваннях. До поступлення в стаціонар хворий приймав еритромицин в течение п'яти днів, але нерегулярно і в недостатній суточній дозуванні. На основі цього ми передположили, що маємо справу з резистентною до макролідів патогенною мікрофлорою. Враховуючи тяжке стан хворого, було прийнято рішення про додаткове призначення цефтріаксона по 2 г 2 рази в день, при необхідності — аміноглікозиди або фторхінолони. Кінці вторих суток приймає цефтріаксона гіпертермія була менше вираженою, в подальшому доза препарату була збільшена через два дні до 2 г в день. Ми розцінювали цей випадок як клінічну невдачу лікування препаратом «Азімед», по-видимому, викликану резистентною до макролідів мікрофлорою.

ВИВОДИ

1. Клінічна ефективність застосування препарату «Азімед» при лікуванні нетяжкої внебольничної пневмонії у дорослих хворих в віці до 60 років становила 96,7%.
2. Бактеріологічна ефективність препарату «Азімед» при емпіричній терапії нетяжкої внебольничної пневмонії становила 89,5%.
3. Рівень клінічної безпеки і переносимості препарату «Азімед» при його клінічному застосуванні по вищевказаній п'ятиденній схемі — 93,3%.
4. Препарат «Азімед» може бути рекомендований як антибіотик вибору в лікуванні нетяжких внебольничних пневмоній у хворих в віці до 60 років.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Макроліди в сучасній клінічній практиці / Під ред. Л.С. Страчунського.— М., 2000.
2. Негоспітальна пневмонія у дорослих (етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріаль-

ная пневмонія): Метод. рекомендації.— К., 2001.

3. Практичне керівництво по антиінфекційній хіміотерапії / Під ред. Л.С. Страчунського.— М., 2002.
4. Gilbert D.N. et al. The Sanford «Guide antimicrobial therapy», 1999.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «АЗИМЕД®» У ХВОРИХ З ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

В.І. Матяш

Наведено результати вивчення клінічної ефективності та безпеки препарату «Азімед» для лікування нетяжкої позагоспітальної пневмонії. У хворих віком до 60 років клінічна ефективність становила 96,7%, бактеріологічна — 89,5%, рівень клінічної безпеки і переносимості у разі застосування препарату за 5-денною схемою — 93,3%.

EFFECTIVENESS OF AZIMED® IN PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

V.I. Matyash

The results have been presented of the study of the clinical efficacy and safety of Azimed for the treatment of the moderate community acquired pneumonia. Patients of 60 years old and younger showed clinical efficacy of 96.7%, and bacteriological of 89.5%. The level of clinical safety and tolerability in the case of the use of this medication in accordance with 5-days scheme was 93.3%.