

Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита (по материалам рабочего совещания группы экспертов в области диагностики и лечения заболеваний дыхательных путей)

22 декабря под председательством главного терапевта Минздравсоцразвития России, директора НИИ пульмонологии академика РАМН А.Г. Чучалина состоялось рабочее совещание группы экспертов в области диагностики и лечения заболеваний дыхательных путей Российского Респираторного Общества (РРО), членов Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и ряда других научных обществ. В работе совещания приняли участие Ю.Б. Белоусов, член-корр. РАМН, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии МГМУ, А.И. Синопальников, д.м.н., профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Р.С. Козлов, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии СГМА.

Введение. Внебольничные инфекции дыхательных путей, в их числе внебольничная пневмония и бактериальный синусит, являются одними из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний во всем мире и имеют важное медико-социальное значение. В России число заболевших внебольничной пневмонией достигает 1,5 млн человек за год. Приблизительно 5–15% взрослого населения страдает той или иной формой бактериального синусита, являющегося наиболее частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций.

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению количества госпитализаций и смертности от внебольничной пневмонии, особенно среди пожилых пациентов. Ситуация с бактериальным синуситом также не

На этом совещании были рассмотрены и обсуждены следующие вопросы:

- современная концепция затяжной пневмонии; факторы риска и подходы к терапии;
- проблемы и тенденции резистентности основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций в России;
- современные аспекты ведения больных внебольничной пневмонией и острыми бактериальными синуситами;
- основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики нового макролидного антибиотического препарата – «Зетамакс ретард» (Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи); его эффективность и безопасность по результатам многоцентровых клинических исследований.

утешительна, поскольку практически 90% пациентов с данной нозологией не обращаются к врачу, занимаясь самолечением, что приводит впоследствии к серьезным осложнениям и хронизации процесса.

Вопрос рациональной антибиотикотерапии внебольничных респираторных инфекций особо актуален в современных условиях. В поиске оптимальных режимов антимикробной терапии, а также с целью повышения приверженности пациентов терапии (комплаентность) создаются новые, удобные лекарственные формы известных антибиотиков. Примером этому может служить препарат Зетамакс ретард, представляющий собой азитромицин для приготовления суспензии с замедленным высвобождением, предназначенный для приема внутрь.

Общая характеристика азитромицина. Азитромицин – азалидный антибиотик, успешно исполь-

зубый для лечения инфекций различной локализации. Спектр его действия охватывает грамположительные, грамотрицательные и «атипичные» возбудители, включая основные респираторные патогены. Азитромицин хорошо проникает в большинство органов и тканей, где присутствует в концентрациях более высоких, чем в крови, а при наличии воспаления поступает в ткани еще более интенсивно, накапливаясь в иммунокомпетентных клетках и модулируя их функции. Препарат обладает оптимальными фармакокинетическими свойствами и, в частности, хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Длительный период полувыведения и особенности фармакодинамики позволяют назначать азитромицин 1 раз в сутки, что обеспечивает высокую комплаентность, а выраженный постантибиотический эффект – возможность использования одного приема на весь курс лечения. Азитромицин является малотоксичным препаратом. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с использованием препарата – невыраженные транзиторные диспепсические явления. Как и другие макролиды азитромицин не вызывает перекрестные аллергические реакции с бета-лактамами, поэтому часто является безопасной альтернативой в случае непереносимости последних.

Азитромицин широко используется для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей, что находит отражение в многочисленных отечественных и зарубежных рекомендациях и стандартах.

Обоснование использования однократной нагрузочной дозы азитромицина. Высокая клиническая эффективность азитромицина в совокупности с длительным периодом полувыведения и уникальными внутригочными фармакокинетическими особенностями сделали его лучшим примером использования препарата в однократной «нагрузочной» дозе. Рекомендации по его применению были основаны на результатах 3 клинических исследований, проведенных в клиниках России. Эти исследования показали безопасность и хороший клинический эффект данного режима лечения, сопоставимый с другими антибиотиками, используемыми при данной патологии.

Особая форма Зетамакса ретарда (азитромицин, встроенный в матрикс микросфер, высвобождается путем диффузии через поры микросфер в тонком кишечнике, минуя желудок) создает возможность однократного назначения высокой пероральной дозы препарата (2,0 г), которая безопасна при использовании и хорошо переносится пациентами. Зетамакс ретард имеет следующие ключевые отличия от 3- или 5-дневной схемы применения обычной формы азитромицина:

- ПФК₀₋₂₄ азитромицина после приема Зетамакса ретарда в той же дозе выше более чем в 3 раза;
- C_{макс} азитромицина после приема Зетамакса ретарда в дозе 2,0 г выше в 2 раза;
- после приема Зетамакса ретарда T_{макс} азитромицина больше в среднем на 2 ч.

Так называемая «нагрузочная» доза препарата усиливает его действие в период вероятного максимального размножения бактерий, что способствует более быстрой их гибели. Наилучшим показателем клинической эффективности макролидов, и в частности азитромицина, является отношение площади под фармакокинетической кривой «время–концентрация» (ПФК) к минимальной подавляющей концентрации (ПФК/МПК). Именно «нагрузочная» доза Зетамакса ретарда увеличивает этот показатель. Таким образом, фармакокинетические/фармакодинамические параметры являются предикторами высокой эффективности Зетамакса ретарда.

Эффективность Зетамакса ретарда. К настоящему времени проведен ряд клинических исследований с применением однократной дозы азитромицина в микросферах для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит, фарингиты) [1], которые показали высокую клинико-бактериологическую эффективность, сопоставимую с другими препаратами, применяемыми стандартным курсом (левофлоксацин, кларитромицин). Данные исследования проводились в рамках III фазы клинических испытаний. Они были рандомизированными многоцентровыми, с двойным слепым и парным слепым контролем. В числе стран, участвовавших в этих исследованиях, была и Россия. Всего в мире был включен 501 пациент с внебольничной пневмонией амбулаторного течения и 541 пациент с бактериальным синуситом. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при остром бактериальном синусите, как 10-дневное применение левофлоксацина (95% vs. 93%) [2], а при внебольничной пневмонии – как 7-дневное применение кларитромицина или 7-дневное применение левофлоксацина (93% vs. 95% и 90% vs. 94%) [3, 4].

Переносимость Зетамакса ретарда. Проведенные клинические исследования продемонстрировали благоприятный профиль переносимости Зетамакса ретарда. Чаше нежелательные явления, связанные с применением препарата, наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта и носили легкий характер, были непродолжительны и исчезали в течение нескольких дней.

В другом клиническом исследовании было достоверно продемонстрировано, что Зетамакс ретард переносится лучше, чем азитромицин в обычной высвобождающейся форме.

Комплаентность. Резистентность к антибиотикам среди возбудителей распространенных респираторных инфекций в настоящее время является актуальной проблемой и часто провоцируется неправильной дозировкой препарата, а также низкой комплаентностью и незавершением полного курса терапии. Низкая комплаентность напрямую связана с недостаточным эффектом терапии, ухудшением состояния пациентов и экономическими потерями. В современных рекомендациях по системной антибиотикотерапии особое внимание уделяется необходимости соблюдения дозы и завершения полного курса лечения, что нацелено на повышение эффективности терапии, а также препятствует развитию резистентности, что, в свою очередь, способствует сохранению высокой эффективности препаратов и продлевает их «жизнь» [5].

В рамках проведенных клинических исследований показано, что однократный прием Зетамакса ретарда обеспечивает максимальную комплаентность (100%). В то же время, согласно обобщенному анализу 46 опубликованных статей с оценкой комплаентности, несоблюдение режима приема

антибиотиков демонстрировали 40% пациентов [6].

Выводы

1. Новая лекарственная форма азитромицина, Зетамакс ретард, обеспечивает высокую клинико-бактериологическую эффективность при лечении внебольничной пневмонии и бактериального синусита.

2. Зетамакс ретард способен в значительной степени увеличить комплаентность пациента и эффективность терапии.

3. Высокая клинико-бактериологическая эффективность препарата Зетамакс ретард может способствовать уменьшению частоты использования «резервных» препаратов других групп, например, респираторных фторхинолонов, что также способно сдерживать темпы развития устойчивости возбудителей к этим антибиотикам.

4. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (РРО), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и рекомендациями Европейского респираторного общества азитромицин является одним из препаратов выбора для лечения пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующей патологии.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зетамакс ретард (одобрена Росздравнадзором 28.07.2006, № гос. регистрации ЛС-001823).
2. Murray J.J, et al. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005; 133:194-201.
3. Drehobl M.A., Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azitromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230-7
4. D'Ignazio J., Camere M. A., Lewis D.E., et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4035-41
5. FDA. Labeling requirements for systemic antibacterial drug products intended for human use. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/00n-1463-nfr00001.pdf>
6. Przemyslaw Kardas P., Devine S., Golembesky A., Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *International J Antimicrob Agents* 2005; 26:106-13.