

А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, Ю.Б.Белюсов<sup>2</sup>, А.И.Синопальников<sup>3</sup>, Р.С.Козлов<sup>4</sup>

## Решение экспертного совещания "Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита"

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

2 — МГМУ, г. Москва

3 — ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, г. Москва

4 — Смоленский научный институт по антимикробной химиотерапии

*A.G.Chuchalin, Yu.B.Belousov, A.I.Sinopalnikov, R.S.Kozlov*

## The conclusion of expert meeting "New treatment perspectives of community-acquired pneumonia and bacterial sinusitis"

22 декабря 2006 г. 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), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и ряда других научных обществ, на котором обсуждались 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 препарата Зетамакс ретард, данные по эффективности и безопасности Зетамакса ретард по результатам многоцентровых клинических исследований.

### Введение

Внебольничные инфекции дыхательных путей, в том числе внебольничная пневмония и бактериальный синусит, — одни из самых распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний во всем мире, которые имеют важное медико-социальное значение. В России число людей в год, заболевших внебольничной пневмонией, достигает 1,5 млн. Приблизительно 5–15 % взрослого населения страдают 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 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 (комплаентности) создаются новые, удобные лекарственные формы известных антибиотиков. Примером этому может служить препарат Зетамакс ретард (азитромицин для приготовления суспензии с замедленным высвобождением для приема внутрь).

### Общая характеристика азитромицина

Азитромицин, азалидный антибиотик, успешно используется для лечения инфекций различной локализации, и его эффективность сопоставима с эффектом других антимикробных препаратов. 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 интенсивнее, поскольку накапливается в иммунокомпетентных клетках, 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, выраженный постантибиотический эффект и возможность использования одного приема на весь курс лечения. Азитромицин является малотоксичным препаратом. Наиболее частое побочное действие, связанное с использованием препарата, – невыраженные транзиторные диспепсические явления. Как и другие макролиды, азитромицин не обладает перекрестными аллергическими реакциями с бета-лактамами, поэтому часто является безопасной альтернативой в случае непереносимости последних.

Азитромицин широко используется для лечения внебольничных инфекции 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 внутрилегочными фармакокинетическими особенностями сделали его лучшим примером использования препарата в однократной "нагрузочной" дозе. Рекомендации по его применению были основаны на результатах трех клинических исследований, которые показали безопасность и хороший клинический эффект данного режима лечения, сопоставимый с другими антибиотиками, использующимися при данной патологии.

Особая форма Зетамакса ретард (азитромицин, встроенный в матрикс микросфер, высвобождается путем диффузии через поры микросфер в тонком кишечнике, минуя желудок) позволяет назначать однократно высокую пероральную дозу препарата, которая безопасна в использовании и хорошо переносится пациентами. Зетамакс ретард имеет следующие ключевые отличия от 3- или 5-дневной схем применения обычной формы азитромицина:

- ППК<sub>0-24</sub> азитромицина после приема Зетамакса ретард выше более чем в 3 раза в сравнении с приемом обычной формы азитромицина.
- С<sub>макс</sub> азитромицина после приема Зетамакса ретард выше в 2 раза.
- После приема Зетамакса ретард Т<sub>макс</sub> азитромицина больше в среднем на 2 часа.

Так называемая "нагрузочная" доза препарата усиливает лекарственное воздействие в период вероятного максимального содержания бактерий, что способствует более быстрому их уничтожению и благоприятно сказывается на течении заболевания. Наилучшим показателем клинической эффективности макролидов и, в частности, азитромицина является отношение площади под кривой "время / концентрация" (ППК) к минимальной подавляющей концентрации. Именно "нагрузочная" доза азитромицина в Зетамаксе ретард увеличивает этот

показатель. Таким образом, фармакокинетические / фармакодинамические параметры являются предикторами высокой эффективности Зетамакса ретард.

### Эффективность Зетамакса ретард

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований с применением однократной дозы азитромицина в микросферах для лечения инфекции верхних и нижних дыхательных путей у взрослых (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит, фарингит [1]), который показал высокую клинко-бактериологическую эффективность, сопоставимую с другими препаратами, примененными стандартным курсом (левофлоксацин и кларитромицин). Данные исследования проводились в рамках III фазы клинических испытаний, которые были рандомизированными, многоцентровыми, с двойным слепым и парным слепым контролем. В числе стран-участников была и Россия. Всего в мире в исследования был включен 501 пациент с внебольничной пневмонией амбулаторного течения и 541 пациент с бактериальным синуситом. Результаты свидетельствуют о том, что однократное применение Зетамакса ретард 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 и 7-дневное применение левофлоксацина (93% vs. 95% и 90% vs. 94%) [3, 4].

### Переносимость Зетамакса ретард

Приведенные клинические исследования продемонстрировали благоприятный профиль переносимости Зетамакса ретард. 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 2 г азитромицина 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 общества. В современных рекомендациях по системной антибиотикотерапии особое внимание уделяется необходимости соблю-

## 10.5517/01

10.5517/01

10/25/19

10.5517/01



10.5517/01



10.5517/01

10.5517/01

дения дозы и завершения полного курса лечения с целью повысить эффективность терапии, а также воспрепятствовать 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 ретард обеспечивает максимальную комплаентность (100 %), в то время как по обобщенному анализу 46 опубликованных статей, содержащих результаты исследования 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 позволяет 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

Европейского респираторного общества Зетамакс ретард является одним из препаратов выбора для лечения пациентов молодого и среднего возраста с нетяжелой внебольничной пневмонией без сопутствующей патологии.

## Литература

1. Зетамакс ретард зарегистрирован в России по показаниям: внебольничная пневмония и острый бактериальный синусит. Инструкция по медицинскому применению препарата Зетамакс ретард одобрена Росздравнадзором 28.07.2006 № 57-Пр-рег/06.
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 azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230–2237.
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 (10): 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. Kardas P., Devine S., Golembesky A., Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Inter. J. Antimicrob. Agents* 2005. 26: 106–113.

Поступила 09.02.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК [116.24-002+616.216-002-022]-08