

В.Е.Ноников, О.В.Макарова, И.Д.Копылев, В.И.Минаев, Л.А.Ритчик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ 3-ДНЕВНЫМ КУРСОМ АЗИТРОМИЦИНА В СРАВНЕНИИ С 10-ДНЕВНОЙ ТЕРАПИЕЙ КО-АМОКСИКЛАВОМ

Центральная клиническая больница, 57 городская клиническая больница, Москва

EFFICACY OF THREE-DAY COURSE OF AZITHROMYCIN TREATMENT FOR THE BACTERIAL PNEUMONIA
IN COMPARISON WITH THE TEN-DAY COURSE OF CO-AMOXYCLAV TREATMENT

V.Ye.Nonikov, O.V.Makarova, I.D.Kopylev, V.I.Minaev, L.A.Ritchik

Summary

49 patients with mild or moderate course of bacterial pneumonia were observed. 26 of them were treated with Azithromycin, the other 23 patients were treated with Co-Amoxycrav. The both groups were comparable in respect of the demographic parameters, the disease duration and the previous therapy. More patients with allergic reactions in anamnesis were revealed in the group with Azithromycin treatment (42.3%, $p=0.002$). All cases of pneumonia were verified by X-ray examination. The examination of all patients included routine clinical, laboratory and roentgenologic methods for results estimation.

Azithromycin was prescribed in a dose of 500 mg once a day within three days. Co-Amoxycrav was prescribed in a dose of 625 mg three times a day. The both medicines were used per os. The study was completed for all (26) patients in Azithromycin group. 6 of 23 patients in Co-Amoxycrav group were excluded from the study: 2 patients because of antibiotic inefficiency and 4 patients because of side-effects. There were no significant differences between the both groups in the clinical manifestations before the treatment and in 3, 7, 10, 15 days after the therapy beginning. The X-ray examination showed that the infiltration disappeared completely for 92.3% of patients in the Azithromycin group and for 88.2% of patients in the Co-Amoxycrav group. Such allergic reactions as urticaria were the most frequent side-effects developed on the 1-st—7-th day of therapy with Co-Amoxycrav (21.7% of patients).

Резюме

Наблюдались 49 больных бактериальной пневмонией легкого и средней тяжести течения, из которых 26 получали азитромицин, а 23 получали ко-амоксиклав. Обе группы были сопоставимы в отношении демографических параметров, длительности заболевания, характера предшествующей терапии. Среди получавших азитромицин было больше (42,3%, $p=0,002$) лиц с аллергическими реакциями в анамнезе. Все пневмонии были подтверждены рентгенологически. Использовались рутинные клинические, бактериологические и рентгенологические методы оценки полученных результатов.

Азитромицин назначался по 500 мг один раз в сутки на протяжении трех дней. Ко-амоксиклав применялся по 625 мг три раза в день в течение 10 дней. Оба препарата использовались перорально. В группе азитромицина все 26 больных завершили исследование, а в группе ко-амоксиклава из 23 лиц, включенных в исследование, выбыло 6. Двое из них были исключены из-за неэффективности антибиотика, четверо — в связи с побочными эффектами. Сравнимые группы по клиническим проявлениям достоверно не отличались до лечения, через 3, 7, 10, 15 суток от начала терапии. При рентгенологическом контроле пневмоническая инфильтрация полностью разрешилась у 92,3% больных, получавших азитромицин, и у 88,2% лиц, лечившихся ко-амоксиклавом. Среди побочных эффектов (21,7%), развившихся на 1—7 день лечения в группе ко-амоксиклава, преобладали аллергические реакции по типу крапивницы.

Внебольничные бактериальные пневмонии чаще всего вызываются пневмококками, стрептококками, гемофильными палочками. Многие годы для их лечения применялись бета-лактамы антибиотики и в первую очередь пенициллины. Поиски преодоления возрастающей резистентности микроорганизмов к антибио-

тикам привели к созданию сочетаний антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз. Препаратом этой генерации является сочетание амоксициллина с клавулановой кислотой (ко-амоксиклав, аугментин, клавоцин, амоксиклав). Амоксициллин, соответствующий по спектру действия ампициллину, подавляет флору, наиболее

часто вызывающую бактериальные пневмонии [1]. Клавулановая кислота разрушает бета-лактамазы, особенно часто продуцируемые грамотрицательными микроорганизмами, и обеспечивает подавление антибиотиком [8] штаммов с приобретенной резистентностью. Ко-амоксиклав обычно обеспечивает высокую эффективность [2] при лечении пневмоний.

В последние годы этиологическая структура внебольничных пневмоний изменилась, возросла эпидемиологическая значимость внутриклеточных возбудителей — микоплазм, хламидий, легионелл. В отношении этих микроорганизмов наиболее эффективны антибиотики-макролиды, которые также хорошо подавляют грамположительную флору. Макролиды резистентны к воздействию бета-лактамаз, могут использоваться [7] как альтернативные препараты при аллергии к пенициллинам. Азитромицин является первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов [3]. Спектр его действия обеспечивает подавление большинства микроорганизмов, вызывающих внебольничные пневмонии и обострения хронического бронхита, включая внутриклеточные возбудители. В отношении гемофильных палочек азитромицин активнее других антибиотиков-макролидов. Особенностями макролидов является их способность создавать высокие концентрации в легочной паренхиме и обеспечивать длительный постантибиотический эффект [9,10]. Последнее обстоятельство явилось основанием для 3-дневных курсов лечения азитромицином пневмоний [4,5], которые оказались не менее эффективными [6], чем общепринятые 10-дневные схемы антибактериальной химиотерапии производными пенициллина.

По единому протоколу открытого сравнительного рандомизированного исследования в период с мая 1995 г. по март 1996 г. лечилось 49 больных, из них 31 — в отделении пульмонологии Центральной клинической больницы и 18 — в 57-й городской клинической больнице.

В исследование включались мужчины и женщины старше 15 лет с диагнозом острой пневмонии, которые были проинформированы об исследовании и дали согласие на участие в нем. Критериями острой пневмонии являлись: наличие воспалительной инфильтрации легочной ткани на рентгенограммах, лейкоцитоз более 9×10^9 /л. Клиническими признаками болезни считались температура тела в подмышечной впадине выше 38°C , кашель, одышка, боли в грудной клетке при дыхании. Давность заболевания не превышала трех суток. Критериями исключения являлись: беременность и кормление, аллергическая сенсibilизация к макролидам и пенициллинам, нарушение функции печени и почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания, тяжелое течение бактериальной пневмонии, интерстициальная, аспирационная или госпитальная пневмония, муковисцидоз, раковые заболевания или предшествовавшая иммунодепрессантная терапия. Не включались лица, которые в течение 7 дней до госпитализации приняли более 1 суточной дозы любого антибиотика.

До начала лечения проводился забор мокроты для бактериологического исследования и определения сравнительной чувствительности к азитромицину и ко-амоксиклаву методом наложения дисков. При наличии мокроты после завершения терапии посев ее повторяли. Температура тела измерялась каждый день не менее 3 раз в сутки. Клиническое состояние больного фиксировалось в карте наблюдения за больным до начала лечения и на 3, 7, 10-й дни терапии. Последующая оценка состояния проводилась через 1—2 недели после завершения лечения. Бактериологическое исследование мокроты, исследование крови, мочи, рентгенологическое исследование легких проводились до начала и на 10-й день от начала терапии.

Азитромицин (Сумамед, "Плива", Хорватия) назначался по 500 мг перорально один раз в сутки на протяжении трех дней. Ко-амоксиклав (Клавацин, "Плива", Хорватия) применялся перорально по 625 мг три раза в день на протяжении 10 дней.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Центральной клинической больницы.

Обработка данных проводилась в системе статистического анализа SAS (SAS Institute, USA). В компьютерную базу данных вносили полную информацию, содержащуюся в индивидуальных регистрационных картах больных. Статистический анализ включал изучение клинической и бактериологической эффективности с использованием точного критерия Фишера. Достоверность различий показателей к 10-му дню от начала лечения определялась критерием Мак-Немара. Значимость эффекта препарата анализировалась с использованием общей линейной модели процедуры CATMOD (SAS).

В исследование было включено 49 больных бактериальной пневмонией. Из них 26 (53,1%) пациентов получали азитромицин, а 23 (46,9%) — ко-амоксиклав. Обе группы были сопоставимы в отношении демографических параметров, длительности заболевания, характера предшествующей терапии. В то же время в группе лечения азитромицином было достоверно больше (42,3%, $p=0,002$) больных с отягощенным аллергологическим анамнезом и сопутствующими хроническими заболеваниями (76,9%, $p=0,01$).

Всем критериям отбора соответствовали лишь 10% больных пневмонией, госпитализированных за 8 месяцев в клинику. В условиях московской практики большинство лихорадящих больных получали различные антибиотики с первых часов болезни.

В группе терапии азитромицином все 26 больных завершили исследование в соответствии с протоколом. В группе лечения ко-амоксиклавом из 23 лиц, включенных в исследование, выбыли 6. Двое из них были исключены из-за неэффективности препарата, четверо — в связи с побочными эффектами.

Диагноз пневмонии был подтвержден у всех больных рентгенологически. Пневмонии были очаговыми у 26 (53%), долевыми у 4 (8%), сегментарными у 18 (37%), двусторонними у 1 (2%) больного. По распространенности пневмоний существенных различий между группами не было. Больные были госпитализированы в сроки от 1 до 7 дней от начала заболевания

Динамика некоторых клинических показателей при лечении пневмоний азитромицином и ко-амоксиклавом

Клинический признак	Азитромицин (n=26)										Ко-амоксиклав (n=23)									
	до лечения		дни от начала лечения								до лечения		дни от начала лечения							
			3-й		7-й		10-й		15-й				3-й		7-й		10-й		15-й	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Кашель	23	88,5	22	84,6	16	61,5	9	34,6	3	11,5	22	95,6	21	95,4	15	83,5	6	35,3	2	11,8
Влажные хрипы	24	92,5	17	65,4	8	30,8	1	3,8	0	0	23	100	18	81,5	8	44,4	1	5,9	0	0
Мокрота:																				
отсутствует	3	11,5	7	26,9	15	57,7	23	88,5	25	96,2	3	13	6	27,3	9	50	15	88,2	16	94,1
слизистая	6	23,5	10	38,5	10	38,5	3	11,5	1	3,8	6	26,1	10	45,5	9	50	2	11,8	1	5,9
слизисто-гнойная	17	65,4	9	34,6	1	3,8	0	0	0	0	13	56,5	6	27,3	0	0	0	0	0	0
гнойная	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4,4	0	0	0	0	0	0	0	0

(3,3 дня в группе азитромицина, 3,6 дня в группе ко-амоксиклава).

Группы, получавшие лечение сравнимаемыми антибиотиками, достоверно не различались по клиническим симптомам болезни до лечения, через 72 часа, на 7, 10, 15-й день от начала лечения.

При поступлении состояние оценивалось как удовлетворительное у 16 (32,7%), средней тяжести — у 33 (67,4%) больных. Одышка различной степени отмечалась у 30 (61,2%) и отсутствовала у 19 (38,8%) больных. Цианоз отмечался у 11 (22,5%) обследованных. Температура тела у 22 (45%) больных была субфебрильной, а у 27 (55%) превышала 38°C. Кашель беспокоил 45 (81,8%) больных и обычно сопровождался отделением мокроты, которая была слизисто-гнойной и гнойной у 31 (62,3%) из них. Крепитация определялась у 6 (12,2%), укорочение перкуторного звука — у 29 (69,2%) пациентов. Участок влажных хрипов выслушивался у 47 (85,9%) обследованных.

Через 72 часа от начала терапии у большей части больных отмечено улучшение. Среди получавших азитромицин температура тела нормализовалась у 17 из 26 больных. Небольшая одышка сохранялась у 4 из них. Отделение мокроты прекратилось у 7, она стала слизистой у половины больных. Лишь у одного пациента оставался цианоз и сохранялась крепитация. В два раза реже (6) определялось укорочение перкуторного звука. У 17 больных выслушивались влажные хрипы, а у 7 они перестали определяться. В эти же сроки в группе лечения ко-амоксиклавом температура тела нормализовалась у 15 из 23 больных. На 3-й день лечения одышка оставалась у 7 лиц, причем у 2 из них она была выраженной. Отделение мокроты прекратилось у 6, она стала слизистой у половины пациентов. Цианоз сохранялся у 4, крепитация — у 2 больных. У 18 лиц сохранялись влажные хрипы, а у 4 они перестали выслушиваться. В эти сроки из исследования были выведены трое больных, из них один из-за аллергической реакции на ко-амоксиклав, а двое из-за отсутствия эффекта от применяемого препарата в течение 72 часов.

Динамика некоторых клинических показателей за 10-дневный период от начала терапии представлена в табл.1. Хорошо видно, что клинические признаки на 7-й день от начала терапии продолжали регрессировать. В группе, закончившей лечение азитромицином, у всех больных состояние было удовлетворительным, кашель сохранялся у 16, отделение мокроты у 11 из них, причем у 10 лиц она была слизистой. Влажные хрипы выслушивались у 8 (30,8%) пациентов. В эти же сроки из группы ко-амоксиклава было выведено еще двое больных из-за развившихся аллергических реакций. Среди продолжающих лечение этим антибиотиком кашель сохранялся у 15, отделение слизистой мокроты отмечалось у половины больных. Влажные хрипы выслушивались у 8 (44,4%) пациентов.

К 10-му дню от начала исследования из группы, лечившихся ко-амоксиклавом, был выведен, из-за аллергической реакции на изучаемый препарат, еще один больной. В эти сроки частота выявления клинических признаков была одинаковой в обеих сравниваемых группах: кашель сохранялся у трети больных, у единичных пациентов выслушивались влажные хрипы и отделялась слизистая мокрота. К 15-му дню от начала лечения аускультативных феноменов в легких не определялось, лишь у 2—3 пациентов отмечался кашель со слизистой мокротой.

Рентгенологическое исследование легких на 9—11-й день от начала терапии показало, что в группе азитромицина инфильтрация легочной паренхимы разрешилась полностью у 24 (92,3%), а частично у 2 (7,7%) больных. Среди получавших лечение ко-амоксиклавом пневмонические изменения не определялись у 15 (88,2%), а остаточные изменения сохранялись у 2 (11,8%) лиц.

До начала терапии у всех больных отмечались лейкоцитоз и нейтрофилез. К 10-му дню наблюдения число лейкоцитов достоверно ($p < 0,01$) снизилось до нормальных значений в обеих группах, лейкоцитарная формула нормализовалась. Контролируемые в динамике биохимические параметры за период исследования существенно не изменялись.

Таблица 2

Флора, выделенная из мокроты больных до и после антибактериальной терапии

Флора	Азитромицин		Ко-амоксиклав	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Str. viridans</i>	14	2	11	0
<i>Str. pyogenes</i>	2	0	0	0
<i>Str. pneumoniae</i>	4	1	1	0
<i>Staph. aureus</i>	0	0	4	0
<i>H. influenzae</i>	2	0	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	1	2
<i>Acinetobacter</i>	0	0	1	0
Всего...	23	4	19	2

Посевы мокроты на флору и чувствительность к изучаемым антибиотикам до начала терапии проведены от 43 больных (группа азитромицина — 23, группа ко-амоксиклава — 20), при этом были выделены 42 культуры. На 10-й день от начала лечения отделение мокроты сохранялось лишь у трех лиц, получавших азитромицин, и у двух больных, завершивших лечение ко-амоксиклавом. Результаты бактериологического исследования мокроты представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, чаще всего выделялись стрептококки, пневмококки, гемофильные палочки. В группе, получавшей ко-амоксиклав, до применения антибиотика выделено 4 штамма стафилококка. После завершения антибактериальной терапии количество больных, отделяющих мокроту, и, соответственно, выделенных штаммов, уменьшилось в 7 раз. При этом хорошо подавлялись грамположительные кокки и гемофильные палочки. Обнаруженные в мокроте при первичном обследовании единичные штаммы синегнойной палочки и ацинетобактера вряд ли являлись этиологическими агентами. Бактериологическая оценка результатов лечения азитромицином может быть расценена как эрадикация возбудителя у 21 больного, персистенция — у 2. В группе ко-амоксиклава у 13 больных отмечалась эрадикация возбудителя, а у 5 бактериологическая оценка результатов лечения невозможна из-за выведения этих больных из обследования.

Сравнительное определение чувствительности всех выделенных из мокроты до начала лечения штаммов к обоим изучаемым антибиотикам показало, что из 25 штаммов зеленающего стрептококка были резистентны к азитромицину 2, к ко-амоксиклаву — 5. Один из двух штаммов пиогенного стрептококка был резистентен к азитромицину. Все штаммы пневмококков, стафилококков и гемофильных палочек были чувствительны и к азитромицину, и к ко-амоксиклаву. После завершения терапии азитромицином у двух больных с персистенцией возбудителя выделены два штамма

пиогенного стрептококка, устойчивых к применяемому препарату.

При лечении азитромицином побочных эффектов не было, а при использовании ко-амоксиклава они отмечены у 5 (21,7%) больных. Преимущественно (4 — 17,4%) это были кожные аллергические реакции по типу крапивницы, развившиеся на 1—7-й день терапии. У одного пациента отмечалась диарея, обусловленная дисбактериозом кишечника. Все лица с аллергической реакцией на ко-амоксиклав были выведены из исследования. Антибиотик немедленно отменялся, назначались антигистаминные средства, при необходимости антибактериальная химиотерапия продолжалась с использованием препаратов других групп.

Среди лиц, получавших азитромицин, значительно чаще встречались указания на предшествующие аллергические реакции. Поэтому исходно можно было предполагать более высокую частоту побочных эффектов именно в этой группе. Тем не менее, по данным проведенного исследования, аллергические реакции развились исключительно на ко-амоксиклав. Три из четырех эпизодов крапивницы отмечены после третьего дня терапии. Может быть высказано суждение, что частота побочных эффектов коррелирует с продолжительностью антибактериальной химиотерапии.

Заключение

На основании проведенных наблюдений установлено, что при лечении пневмоний легкой и средней степени тяжести течения терапия азитромицином по 500 мг один раз в сутки в течение трех дней столь же эффективна, как и общепринятое лечение ко-амоксиклавом на протяжении 10 суток. Полученные данные совпадают с опубликованными [4,6] результатами исследований, проводившихся за рубежом по аналогичному протоколу. Побочные эффекты отмечены у 5 (21,7%) лиц, получавших ко-амоксиклав, в то время как 3-дневная терапия азитромицином ими не сопровождалась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков М.Н., Ноников В.Е., Гугуцидзе Е.Н. и др. // Антибиотики и химиотер.— 1992.— № 9.— С.34—36.
2. Ноников В.Е., Макарова О.В. // Клини. вестн.— 1994.— № 2.— С.24—25.
3. Ball A. // Rev. Contemp. Pharmacother.— 1994.— Vol.5, № 5.— P.351—357.
4. Dunn C., Barradell L. // Drugs.— 1996.— Vol.51, № 3.— P.483—505.
5. Foulds G., Johnson R. // J. Antimicrob. Chemother.— 1993.— Vol.31, Suppl.E.— P.39—50.
6. Hoepelman A., Sips A., Helmond van J. et al. // Ibid.— P.147—152.
7. Neu H., Sabath L. // Infect. Med.— 1993.— Vol.10, Suppl.D.— P.33—40.
8. Rolinson G. // J. Chemother.— 1994.— Vol.6, № 5.— P.283—318.
9. Williams J., Sefton A. // J. Antimicrob. Chemother.— 1993.— Vol.31, Suppl.C.— P.11—26.
10. Wise R. // Rev. Contemp. Pharmacother.— 1993.— Vol.5, № 5.— P.329—340.

Поступила 20.08.96.