

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ «КЛАРИТРОМІЦИНУ-МБ» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Проф. Т. І. ЛЯДОВА, доц. О. В. ВОЛОБУЄВА, доц. Н. В. ШЕПИЛЄВА, В. В. ПАВЛОВ,
доц. Т. В. СЕВАСТЬЯНОВА, доц. О. О. ШЕВЧЕНКО, Д. О. ВОЛОБУЄВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Подано результати дослідження клінічної і бактеріологічної ефективності препарату «Кларитроміцин-МБ» у терапії хворих на негоспітальну пневмонію ІV клінічної групи, які свідчать про те, що макролідні антибіотики відіграють одну з головних ролей у лікуванні таких пацієнтів.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, макроліди, «Кларитроміцин-МБ».

Проблема раціональної антибіотикотерапії пневмоній належить до числа найбільш актуальних у сучасній медицині. Незважаючи на потужний арсенал антибактеріальних засобів, відзначається зростання захворюваності на пневмонію і погіршення її наслідків [1]. Установлення цього діагнозу є безумовним показанням до призначення антибактеріальних препаратів [2, 3]. Останніми роками все більшого значення набуває мультирезистентність мікроорганізмів, що сформувалася у результаті нерационального застосування протимікробних препаратів [4, 5]. До теперішнього часу виявлено досить велику кількість факторів, що визначають оптимальну якість протимікробної терапії: максимальна ефективність із найменшою токсичністю препаратів повинні поєднуватися з їх коректною вартістю. Результати досліджень, проведених центрами з контролю захворюваності, свідчать, що збільшення загальної захворюваності й смертності значною мірою пов'язане з резистентністю до антибіотиків, яка призводить до значного підвищення ризику смертності й тривалості госпіталізації [4].

Як відомо, на початку 1990-х рр. у клінічну практику ввійшло поняття «доказова медицина», коли тактика лікування і вибір фармакологічного препарату ґрунтуються на результатах контрольованих досліджень, а не на суб'єктивному досвіді лікаря. Із цих позицій неможливо адекватно призначити антибактеріальну терапію, не провівши моніторинг резистентності мікроорганізмів у конкретному відділенні інфекційної лікарні.

У сучасній інфекційній практиці серед найбільш розповсюджених антибактеріальних засобів залишаються три класи антимікробних препаратів: β-лактами, фторхінолони і макроліди. Останні мають виключне значення при лікуванні інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів, мікобактеріозів, хламідійної та уроплазмової інвазії м'яких тканин і шкіри та інфекцій органів малого таза.

Сучасна класифікація макролідів включає три групи, які сформовані залежно від числа атомів вуглецю в лактонному кільці:

I – 14-членні: еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин;

II – 15-членні (азаліди): азитроміцин;

III – 16-членні: спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин, мідекаміціна ацетат.

Механізм дії макролідів полягає в їх здатності зв'язуватися з 50S одиницею рибосоми, що призводить до порушення білкового синтезу мікроорганізму. Накопичуючись у фагоцитах у високих концентраціях, макроліди сприяють внутрішньоклітинній загибелі патологічного агента. Поряд із цим вони стимулюють механізми неспецифічного захисту організму [5–7]. Дія цієї групи антибіотиків зазвичай є бактеріостатичною, проте у високих концентраціях вони можуть мати й бактерицидні властивості. Такий ефект макроліди виявляють проти *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) [5]. Представником групи макролідів є кларитроміцин, схвалений до застосування у 1991 р. Препарат випускається у двох формах: таблетки для перорального застосування і порошок для приготування інфузійного розчину. Структурно кларитроміцин – напівсинтетичний препарат, його протимікробна дія обумовлена здатністю блокувати синтез білка мікробною клітиною. Водночас він виявляє імуномодулюючий та протизапальний ефекти за рахунок підвищення здатності фагоцитів до хемотаксису. Кларитроміцин підвищує фагоцитарну активність макрофагів і нейтрофілів [8]. Виявлено синергічний бактерицидний ефект комплексу сироватки крові й кларитроміцину. Його присутність збільшує активність Т-кілерів, що, ймовірно, має значення при лікуванні хворих на бактеріальні інфекції, ускладнені вірусними суперінфекціями [9]. Протизапальний ефект є наслідком зниження активності циклооксигенази і ліпооксигенази клітин. Останнім часом стало відомо і про пригнічення медіаторного ланцюга прозапальних цитокінів, а саме: інтерлейкіна-6,

Таблиця 1

Антибактеріальні препарати стартової терапії

Групи антибіотиків	Пацієнти	
	абс. ч.	%
Цефепім	16	80
Меропенем	12	60
Аугментин	15	75
Цефтриаксон	10	50
Левовфлоксацин	16	80

Таблиця 2

Клінічні прояви негоспітальної пневмонії до початку лікування «Кларитроміцином-МБ»

Симптоми захворювання	Пацієнти	
	абс. ч.	%
Кашель	20	100
Симптоми інтоксикації	20	100
Підвищення температури тіла	20	100
Задишка	15	75,0
Плевральний біль	9	45,0
Кровохаркання	4	20,0
Бронхіальне дихання	4	20,0
Ослаблене дихання	18	90,0
Наявність мокротиння	17	85,0
Хрипи, крепітації, шум тертя плеври	16	80,0
Однобічне ураження	5	27,0
Двобічне ураження	15	73,0

фактора некрозу пухлини- α [10], що значною мірою сприяло підвищенню ефективності лікування при тяжких формах вентиляторасоційованих пневмоній [11]. У хворих на респіраторні інфекції кларитроміцин гальмує утворення мокротиння і покращує його реологічні властивості [12]. Все це й стало підставою для використання кларитроміцину як етіотропного препарату для лікування хворих на негоспітальну пневмонію (НП).

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності та терапевтичної переносимості кларитроміцину у формі для парентерального застосування у лікуванні хворих на НП.

Під нашим спостереженням перебували 20 пацієнтів, у яких рентгенологічно були підтверджені ознаки НП, що вимагало госпіталізації. У це дослідження було включено 12 (60%) чоловіків, 8 (40%) жінок, середній вік хворих становив $46,1 \pm 17,6$ року. Відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. залежно від ступеня тяжкості процесу НП рекомендується розділяти на чотири групи [2]. Усі обстежені належали до 4-ї групи пацієнтів із тяжким перебігом НП і потребували госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Клінічне обстеження, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія, клінічний і біохімічний аналізи крові, дослідження сечі й мокротиння було проведено до початку, через 3 і через 10 дн терапії. В цей же час виконували бактеріологічне дослідження мокротиння й ідентифікацію мікроорганізмів із гемокультури з оцінкою їх чутливості до антибактеріальних препаратів (диско-дифузійний метод). Перед початком лікування здійснювали серологічний тест для виявлення *S. pneumoniae*, *C. psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*. Для мікробіологічного дослідження використовувалася ранкове мокротиння, отримане після відповідної підготовки. З метою визначення придатності зразка мокротиння для посіву проводили бактеріоскопію мазків, забарвлених по Граму. Матеріал розглядали як якісний за наявності понад 25 поліморфноядерних лейкоцитів і менше 10 епітеліальних клітин у полі зору при малому збільшенні ($\times 100$) – V і VI класи за P. R. Murray, J. A. Washington. Згідно з результатами бактеріологічного дослідження збудник НП було виділено у 84,8% хворих. Основними патогенами визначено *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *K. pneumoniae*. Усі виділені штами *S. pneumoniae* зберігали високу чутливість до захищених амінопеніцилінів, цефалоспоринів III покоління і кларитроміцину. Виділені штами гемофільної палички були чутливі до амінопеніцилінів, кларитроміцину, азитроміцину і цефтриаксону. Штамів *K. pneumoniae*, які не чуливі до кларитроміцину і азитроміцину, не виявлено.

З огляду на те що на виділення та ідентифікацію збудника НП зазвичай потрібно не менше трьох діб, стартова антибактеріальна терапія проводилася препаратами різних груп (табл. 1).

У всіх пацієнтів спостерігалася клінічна симптоматика тяжкого інфекційного ураження нижніх

дихальних шляхів, а саме: висока температура тіла, задишка, кашель, біль у грудній клітці, виражені ознаки інтоксикації (табл. 2).

У більшості хворих у клініці НП домінували перкуторні й аускультативні ознаки, що свідчило про патологію з боку легеневої тканини. У 15 (73,0%) пацієнтів діагностовано двобічне ураження легень. Слід зазначити, що при односторонньому ураженні легеневої тканини зміни виявлялися справа у 5 (27,0%) хворих. Кровохаркання відзначалося у 4 (20,0%) обстежених. У всіх хворих був лейкоцитоз зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, анемія – у 4 (20,0%), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – у 17 (85,0%).

У комплексну терапію (дезінтоксикаційні, муколітичні препарати, полівітаміни, метаболіки) 6 пацієнтів із НП включили «Кларитроміцин-МБ» через 3 доби неефективної стартової терапії, 14 хворих отримували цей препарат відразу після надходження до стаціонару. Препарат вводили внутрішньовенно крапельно тривалістю 60 хв у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7–10 діб.

Клінічну ефективність проведеної антибактеріальної терапії оцінювали за динамікою активності запального процесу в легенях. Із цією метою визначали клінічні й лабораторні параметри, що характеризують активність запального процесу (температурна реакція, тахікардія, частота дихання, лейкоцитоз, кількість незрілих форм гранулоцитів, зміна ШОЕ), вираженість больового синдрому, рентгенологічні зміни в легенях. Динаміка клінічних та лабораторних ознак урахувалася до початку, у процесі лікування (3–5-та доба терапії) і на 10-ту добу після закінчення прийому препарату. У кінці терапії оцінювалася й рентгенологічна ефективність.

Клінічна ефективність антибактеріальної терапії «Кларитроміцином-МБ» оцінювалася як «добра», якщо на третю добу відзначалося поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану хворих, зниження й нормалізація температури тіла, зникнення больового синдрому, стійка тенденція до нормалізації лабораторних показників. Ефективність антибактеріальної терапії визначалася як «задовільна», якщо на тлі суб'єктивного поліпшення стану хворих спостерігалася нестійке поліпшення лабораторних показників, зберігався субфебрилітет. «Незадовільних» результатів лікування, коли стан хворих не покращується, відсутня тенденція до нормалізації лабораторних показників, у наших спостереженнях не було.

Результати рентгенологічних даних органів грудної клітки трактувалися як «поліпшення» у разі позитивної динаміки або повного зникнення рентгенологічних ознак НП, «без змін» — за відсутності поліпшення порівняно з вихідною рентгенологічною картиною.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилася за допомогою програми Statistica for Windows (StatSoft Inc., США).

Аналіз отриманих результатів терапії «Кларитроміцином-МБ» показав, що клінічний успіх було досягнуто у всіх пацієнтів (рисунок).

Позитивна динаміка клінічних показників відзначалася вже на 3-й день від початку анти-

бактеріальної терапії «Кларитроміцином-МБ», що виражалось у зниженні температури тіла, до 7-го дня лікування практично у всіх хворих температура нормалізувалася і тільки в 1 (5%) пацієнта зберігалася субфебрильною. Пацієнти у цей період відзначали зменшення больового синдрому, у них знижувалися ознаки інтоксикації (рисунок). Після аналізу лабораторних показників достовірно встановлено, що ступінь прискорення ШОЕ до 10–12-го дня терапії знизився у середньому від $26,4 \pm 2,9$ до $7,3 \pm 0,8$ мм/год ($p < 0,05$); кількість лейкоцитів — від $12,5 \pm 1,5 \times 10^9$ /л до $6,2 \pm 0,5 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

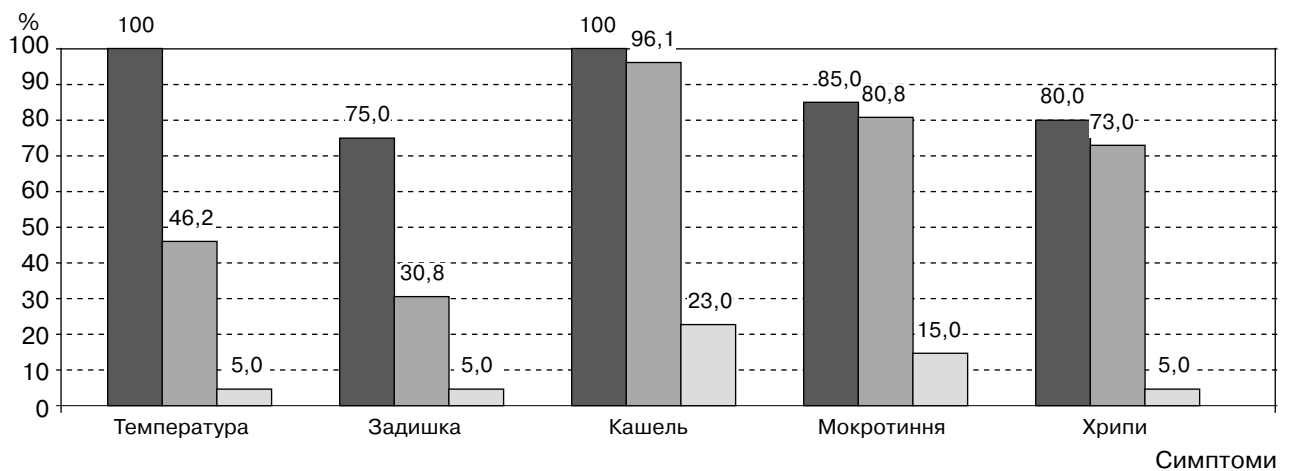
За даними рентгенологічних досліджень на 10-й день терапії у 6 (30%) хворих відзначалося повне зникнення інфільтративних змін у легенях, у 14 (70%) — значне зменшення їх вираженості. У всіх хворих ознаки запальної інфільтрації в легенях не виявлялися на 15–21-й (у середньому $15,3 \pm 1,2$) день після початку терапії.

Важливо відзначити, що побічні явища від проведеної терапії «Кларитроміцином-МБ» спостерігалися у трьох пацієнтів у вигляді нудоти, послаблення випорожнення — в одного пацієнта. Ці явища були короточасними і не вимагали корекції й відміни препарату.

За результатами дослідження було зроблено висновки. Макролід «Кларитроміцин-МБ» у парентеральній формі застосування є високо-ефективним антибактеріальним препаратом для лікування НП із тяжким перебігом. Позитивна динаміка клінічних проявів хвороби відзначалася вже на 3-й день від початку терапії.

«Кларитроміцин-МБ» має хорошу терапевтичну переносимість у пацієнтів із НП. Виявлені побічні ефекти були короточасними і не вимагали додаткової медикаментозної корекції або відміни препарату.

Режим дозування (500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно тривалістю 60 хв протягом 7–10 діб) дає змогу підтримувати необхідну концентрацію у вогнищі запалення, що впливає на клінічну й бактеріологічну ефективність терапії.



Динаміка основних клінічних симптомів у хворих на негоспітальну пневмонію при терапії «Кларитроміцином-МБ»: ■ — до лікування; ■ — 3-й день терапії; □ — 10-й день терапії

Список літератури

1. *Шихнебиев Д. А.* Современные подходы к анти-микробной терапии внегоспитальных пневмоний (обзор литературы) // *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2014. № 4. С. 101–104.
2. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Наказ МОЗ України від 19.03. 2007 р. № 128. URL: ifr.kiev.ua/doc/staff/MOZ-128-19032007pdf
3. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина II / Ю. І. Фещенко та ін. // *Укр. пульмонологічний журн.* 2013. № 1. С. 5–21.
4. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005) / D. F. Sahm et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007. Vol. 136 (3). P. 385–389.
5. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Макролиды в современной клинической практике // *Клиническая медицина.* 2012. № 3. С. 23–30.
6. Antimicrobial Chemotherapy / D. Greenwood, R. Finch, P. Davey, M. Wilcox // Oxford. 1995. Vol. 4. P. 43–49.
7. *Labro M. T.* Antibiotics as anti-inflammatory drugs // *Current Opinion in Investigational Drugs.* 2002. Vol. 3. P. 61–68.
8. A new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental Legionnaires' disease / S. Kohno et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 1989. Vol. 24. P. 397–405.
9. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis / H. Takeda et al. // *Kansenshodaku Zasshi.* 1989. Vol. 63. P. 71–78.
10. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options / C. A. Gogos, E. Drosou, H. P. Bassaris, A. Skoutelis // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181. P. 176–180.
11. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia / E. J. Giamarellos-Bourboulis et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46 (8). P. 1157–1164. doi: 10.1086/529439
12. *Аверьянов А. В., Зыков К. А.* Кларитромицин в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких // *Укр. пульмонол. журн.* 2009. № 2. С. 48–52.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ «КЛАРИТРОМИЦИНА-МБ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Т. И. ЛЯДОВА, О. В. ВОЛОБУЕВА, Н. В. ШЕПИЛЕВА, В. В. ПАВЛОВ,
Т. В. СЕВАСТЬЯНОВА, Е. А. ШЕВЧЕНКО, Д. А. ВОЛОБУЕВ

Представлены результаты исследования клинической и бактериологической эффективности препарата «Кларитромицин-МБ» в терапии больных негоспитальной пневмонией IV клинической группы, которые свидетельствуют о том, что макролидные антибиотики играют одну из главных ролей в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, макролиды, «Кларитромицин-МБ».

“CLARITHROMYCIN-MB” CLINICAL EFFICACY IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

T. I. LIADOVA, O. V. VOLOBUIEVA, N. V. SHEPYLIEVA, V. V. PAVLOV,
T. V. SEVASTIANOVA, O. O. SHEVCHENKO, D. O. VOLOBUIEV

The results of the investigation of clinical and bacteriological efficiency of the “Clarithromycin-MB” drug in treatment of the patients with community-acquired pneumonia of clinical group IV have presented. The findings indicate that macrolide antibiotics play a major role in the treatment of such patients.

Key words: community-acquired pneumonia, macrolides, “Clarithromycin-MB”.

Надійшла 26.03.2020