

Т. О. Перцева, В. В. Дмитриченко
**ВИКОРИСТАННЯ ФРОМІЛІДУ® УНО ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
ІЗ НЕТЯЖКОЮ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ**

Дніпропетровська державна медична академія

Інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) — це розповсюджена гостра патологія людини та, ймовірно, найчастіша причина тимчасової непрацездатності. Спектр ІНДШ є достатньо різноманітним — від малосимптомної колонізації/інфекції слизової оболонки дихальних шляхів, гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту, інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень до важкої пневмонії.

Негоспітальна пневмонія (НП) є важливою медико-соціальною проблемою, характеризується високим рівнем захворюваності та смертності, а також значними економічними витратами внаслідок цього захворювання. НП займає провідне місце у структурі захворюваності хвороб органів дихання в Україні. У порівнянні із 2005 роком їх кількість зменшилась на 9,8 % (2005 р. — 425,9 на 100 тис. дорослого населення, нині — 384,3) [8, 9]; у Росії офіційна статистика нараховує 400 тис. хворих НП на рік, однак ці показники не відображають рівень справжньої захворюваності. У США НП щорічно є причиною приблизно 10 млн. звертань до лікаря [4] та 1 млн. госпіталізацій [6]. Слід відзначити, що в Україні рівень смертності від пневмонії з 2001 по 2004 рр. зменшився на 1,6 % (з 13,0 до 12,8 на 100 тис. населення), проте у 2005 р. показник збільшився на 5,2 % у порівнянні із 2004 роком, але продовжує зниження у 2006 р. і становить 11,7 на 100 тис. населення [8].

Відповідно до наказу МОЗ України за № 128 від 19.03.2007 р., хворі на негоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом без супутніх захворювань і/або інших "модифікуючих чинників" належать до першої групи і в їхньому лікуванні застосовують пероральну антибіотикотерапію макролідом або амінопеніциліном [5]. Серед макролідів особливе місце займає кларитроміцин — полусинтетичний макролід. На відміну від еритроміцину у лактонному кільці кларитроміцину у 6-й позиції атом водню замінений на метильну групу, яка обумовлює кислотну стабільність препарату та покращені фармакокінетичні властивості. Основний метаболіт кларитроміцину — 14-гідроксикларитроміцин (14-ГКМ) — також володіє антимікробною активністю, яка синергічна із основним препаратом по відношенню до деяких бактерій, насамперед *Haemophilus influenzae*.

Кларитроміцин є одним із найактивніших макролідних антибіотиків *in vitro* по відношенню до основних збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів. Кларитроміцин є кращим за інші 14-членні макроліди (еритроміцин та рокситроміцин) та азитроміцин по дії на стрептококи (*Streptococcus pyogenes*), пневмококи (*Streptococcus pneumoniae*), золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*), леґіонели та хламідії та майже рівний по дії на мікоплазми (*Mycoplasma pneumoniae*) та *Moraxella catarrhalis*. По відношенню до гемофільної палички (*Haemophilus influenzae*) кларитроміцин поступається азитроміцину, однак у комбінації із 14-ГКМ його активність суттєво підвищується [20].

У теперішній час в Україні проблема макролідорезистентності не є особливо актуальною, оскільки рівень нечутливості не перевищує 6,6 % для 14-, 15-членних макролідів та 4,4 % для 16-членних макролідів (мідекаміцину ацетату) [1].

Кларитроміцин швидко всмоктується при внутрішньому вживанні, максимальні концентрації у крові досягаються через 1–2 год, біодоступність препарату становить 55 % [16]. Всмоктуваність кларитроміцину не змінюється при вживанні їжі. Після одноразового вживання кларитроміцину *per os* у дозі 250 та 500 мг у крові створюються максимальні концентрації, які перевищують МПК для основних респіраторних патогенів [14].

Концентрації кларитроміцину у легеневій тканині, бронхіальному секреті, ексудаті середнього вуха, мигдаликах та мокротинні у декілька разів перевищують концентрації у сироватці та більш тривало зберігаються на терапевтичному рівні. Кларитроміцин накопичується у дуже великих концентраціях у клітинах: концентрації препарату у альвеолярних макрофагах перевищують позаклітинні у 94 рази, а у мононуклеарних клітинах — у 20 разів. За величиною рівновісної концентрації у внутрішньоальвеолярній рідині та альвеолярних макрофагах кларитроміцин має перевагу не тільки перед еритроміцином, але й перед азитроміцином [2, 13, 17]. Накопичення кларитроміцину в тканинах забезпечує постійну наявність високих концентрацій препарату у вогнищі інфекції, у тому числі в інтервалі між прийомом препарату та впродовж деякого часу після закінчення курсу лікування. Це дозволило отримати добрі терапевтичні результати у разі прийому кларитроміцину 1 раз на добу та при лікуванні скороченим курсом протягом 5 днів [7, 10, 16, 19, 21].

Кларитроміцин є препаратом вибору при лікуванні НП, що зазначено як у вітчизняних, так і у закордонних рекомендаціях по лікуванню пневмонії [11, 12, 15, 18].

У даний час у клінічній практиці доступна нова лікарська форма кларитроміцину у таблетках із повільним висвободженням, котра характеризується покращеним фармакодинамічним профілем по відношенню до респіраторних патогенів. Повільне висвободження кларитроміцину із таблетованої форми сприяє більш тривалому підтриманню терапевтичних концентрацій препарату у крові та тканинах (що принципово важливо для макролідних антибіотиків, ефект котрих у більшому ступеню визначається тривалістю сироваткових концентрацій над значеннями МПК збудників). Це також дозволяє застосовувати препарат із більш тривалими інтервалами між прийомом (кожні 24 г), що підвищує комплаєнтність лікування.

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності та безпечності лікування кларитроміцином повільного висвободження (Фромілід® уно виробництва фірми KRKA, Словенія) хворих із негоспітальною пневмонією неважкого перебігу, що не потребують госпіталізації.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 25 пацієнтів, із них 16 чоловіків (64,0 %) та 9 жінок (36,0 %) віком від 18 до 60

років (середній вік — $(32,2 \pm 3,7)$ роки) із документованою НП неважкого перебігу, які знаходились на амбулаторному лікуванні у поліклініці міської клінічної лікарні м. Дніпропетровська.

Діагноз встановлювали на підставі характерних клінічних симптомів (кашлю із виділенням мокротиння, підвищення температури тіла, болю в грудях, наявності дрібнопухирцевих вологих хрипів і/або крепітації), а також даних рентгенографії легенів (наявності нових інфільтратів), яку виконували у двох проекціях (прямій та бічній), з урахуванням критеріїв і рекомендацій наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007.

Усі пацієнти отримували кларитроміцин повільного вивільнення у дозі 1000 мг на добу протягом 7–10 діб. У комплексному лікуванні застосовували муколітичні та відхаркувальні засоби.

Критеріями включення були:

вік — від 18 до 60 років;

наявність негоспітальної пневмонії нетяжкого перебігу з підвищенням температури тіла ($> 37^\circ\text{C}$) і не менше ніж двома нижченаведеними симптомами:

— кашель, що з'явився вперше або посилювався;

— гнійне мокротиння або зміна його характеру;

— вологі хрипи при аускультатії та/або ознаки ущільнення легеневої тканини;

— задишка;

низький ризик летального наслідку;

відсутність антибактеріальної терапії протягом 48 год до включення в дослідження.

Критеріями виключення стали: гіперчутливість до макролідних антибіотиків, стадія загострення супутньої патології, наявність негоспітальної пневмонії, яка потребує госпіталізації, порушення процесів травлення, що може стати причиною погіршення всмоктування лікарських засобів.

Загальний стан і вираженість клінічних проявів захворювання оцінювали до початку, через 72 год, на 7-у, 10-у і 15-у добу лікування. Окремо за 5-бальною шкалою в ці самі терміни оцінювали інтенсивність кашлю, в'язкість і виділення мокротиння. До початку та на 10–15-у добу лікування всім хворим виконували клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові (рівень білірубину, активність трансаміназ, креатиніну та сечовини), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографію органів грудної клітки у двох проекціях).

Критерії ефективності терапії:

• одужання: нормалізація температури тіла протягом 96 год після початку лікування зі зникненням інших ознак і симптомів захворювання, а також розсмоктування інфільтрату протягом 2 тижн. після початку терапії;

• поліпшення: значне зменшення вираженості симптомів захворювання без необхідності додаткової антибактеріальної терапії;

• без змін: стан хворого після лікування істотно не змінився, що потребувало заміни антибіотика.

Безпечність лікування оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін лабораторних показників (табл. 1–2).

Статистична обробка матеріалів проводилась із використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартними пакетами програм статистичного аналізу EXCEL — 2000, STATISTICA 5,0 [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Найчастішими проявами захворювання були загальна слабкість, кашель (у 92,0 % хворих), виділення мокротиння (у 76,1 %), задишка (у 48,0 %), біль у грудній клітці (у 16,0 %). Підвищення температури тіла визначено в усіх хворих, у тому числі понад 38°C у 10 (40,0 %) пацієнтів (табл. 1).

Оцінку клінічної ефективності лікування й аналіз переносимості кларитроміцину проводили всім хворим на НП за динамікою усунення проявів інтоксикаційного синдрому, термінів нормалізації показників температури тіла, зменшення ступеню дихальної недостатності, особливостей кашлю, даних аускультатії легень, а також результатів лабораторних досліджень, які проводили перед початком лікування та через 10 та 15 діб. (табл. 2).

На тлі лікування кларитроміцином у 68,0 % пацієнтів температура тіла нормалізувалась на 5 добу, у 24,0 % — на 10-ту і у 8,0 % хворих субфебрилітет ($37,2\text{--}37,4^\circ\text{C}$) тривав до 15 діб. Це були пацієнти, в яких НП перебігала на тлі виражених проявів обструкції дихальних шляхів. Задишку, яку відмічено у 12 пацієнтів, було усунуто на 4-ту добу від початку лікування. На 3-тю — 4-ту добу лікування кількість вологих хрипів помітно зменшилася з повним їх зникненням на 6-ту — 7-му добу, крім 1 випадку, в якому мав місце супутній обструктивний бронхіт.

Таблиця 1

Показники суб'єктивної та клінічної оцінки самопочуття досліджених пацієнтів

Показники суб'єктивної та клінічної оцінки самопочуття хворих	День лікування				
	1-й	3-й	5-й	10-й	15-й
Значна загальна слабкість	9	7	2	—	—
Помірна слабкість	16	13	8	2	—
Задовільне самопочуття	—	5	15	23	25
Температура тіла $> 39^\circ\text{C}$	—	—	—	—	—
$38\text{--}39^\circ\text{C}$	10	2	—	—	—
$37\text{--}37,9^\circ\text{C}$	15	17	8	3	2
Нормотермія	—	6	17	22	23
Хрипи:					
Вологі	23	20	8	2	—
Розсіяні сухі	2	5	8	2	—
Поодинокі сухі	—	—	9	8	—
Відсутні	—	—	—	13	25

Таблиця 2

Дані загальноклінічного дослідження крові на тлі лікування кларитроміцином (Фромілідом® уно)

Лабораторні показники	До лікування	Після лікування
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	$4,1 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$
Гемоглобін, г/л	$132,5 \pm 2,1$	$141 \pm 3,4$
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$11,1 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,6$
Еозинофільні гранулоцити, %	$1,2 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,04$
Нейтрофільні гранулоцити, %:		
юні	—	—
паличкоядерні	$10,6 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,4$
сегментоядерні	$60,9 \pm 3,1$	$56,9 \pm 2,2$
Лімфоцити, %	$24,1 \pm 2,2$	$31,2 \pm 1,6$
Моноцити, %	$3,5 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,4$
ШОЕ, мм / год	$20,7 \pm 3,2$	$18,2 \pm 1,6$

На 10–15-й день терапії хворим проводили повторне рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини. У 24 (96,0 %) пацієнтів інфільтративних змін у легенях не виявлено, у 1 хворого ознаки інфільтрації залишались і зникли через 20 днів після посилення терапії.

Аналізуючи дані загальноклінічного та біохімічного дослідження крові, слід зауважити, що на 7–10-й день живання кларитроміцину у 24 (96,0 %) хворих лейкоцитоз уже не спостерігали, а показники кількісного й якісного складу лейкоцитарної формули відновлювалися до фізіологічного рівня.

Динаміка змін біохімічних показників, які відображають функціональний стан екскреторної та детоксикаційної функції нирок, показала безпечність призначення кларитроміцину у зазначених дозах при НП. Лише в одному випадку встановлено підвищення рівня креатиніну плазми крові на початку лікування та на 5-й день лікування (144,5 мкмоль/л), тоді як під час повторного дослідження крові на 10-ту добу рівень креатиніну плазми крові нормалізувався.

Переносимість терапії кларитроміцином була хорошою, в жодного пацієнта не виявлено побічних реакцій, які б зумовили необхідність зміни препарату.

Висновки

Препарат кларитроміцин у лікарській формі із сповільненим вивільненням (Фромілід® уно) характеризується доброю клінічною та бактеріологічною ефективністю у хворих на негоспітальну пневмонію неважкого перебігу.

Результати клінічного дослідження підтверджують адекватність режиму дозування Фроміліду® уно 1000 мг раз на добу при лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію неважкого перебігу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибактериальная резистентность Streptococcus Pneumoniae в России и Украине в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований Персас I и Персас II / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, К. В. Шпынев и др. // Внутрішня медицина. — 2007. — № 4. — С. 106–116.
2. Кларитроміцин у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін, В. Я. Клягін, М. І. Гуменик // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2002. — № 3-4. — С. 3–10.
3. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
4. Мухина М. А., Галеева Ж. А. Принципы антибиотикотерапии внебольничной пневмонии // Фарматека. — 2006. — № 16. — С. 60–65.
5. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 // Наказ. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". — Київ: Велес, 2007. — С. 105–146.
6. Новиков Ю. К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 7. — С. 537–543.
7. Оценка клинической эффективности Фромилида при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита / В. Е. Никитов, В. Г. Новоженков, Г. Б. Федосеев и др. // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2005. — № 1-2. — С. 30 — 33.
8. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 та 2006 рр. / Под ред. Ю. І. Фещенко. — Київ, 2007. — 46 с.
9. Фещенко Ю. І., Дзюблик О. Я., Мухін О. О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4. — С. 22–30.

10. Bouros D. Clarithromycin once-a-day: safety and efficacy. In: Macrolides in New Millenium. Crete. — 1998. — P. 10–11.
11. Canadian guidelines for initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society / L. A. Mandell, T. J. Marrie, R. F. Grossman et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 383–421.
12. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1730–1754.
13. Gotfried M. H., Morris D., Ralmer R. Metanalysis of bronchopulmonary concentrations of clarithromycin, 14-OH clarithromycin, azithromycin and erythromycin at steady state in normal healthy adults. In: The 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney, 1997. — P. 3026.
14. Langtry H. D., Brogden R. N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs // 1997. — Vol. 53, № 6. — P. 973–1004.
15. Local antibiotic guidelines for adult community-acquired pneumonia (CAP): a survey of UK hospital practice in 1999 / Woodhead M., Macfarlane J., for the BTS CAP Guidelines Committee // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46. — P. 141–143.
16. MacLen C. M. Novel clarithromycin research. In: Macrolides in New Millenium. Crete. — 1998. — P. 34–35.
17. Neu H. C. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. J Antimicrob Chemoter. — 1991. — Vol. 27. — Suppl. A. — P. 1–9.
18. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America / J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mendell et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 347–382.
19. Periti P., Mazzei T. Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen // J. Chemoter. — 1999. — Vol. 11, № 1. — P. 11–27.
20. Peters D. H., Clissold S. P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs. — 1992. — Vol. 44, № 1. — P. 117–64.
21. Ramet J. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and azithromycin suspensions in the short course treatment of children with acute otitis media. In: Macrolides in New Millenium. Crete. — 1998. — P. 26–27.

ВИКОРИСТАННЯ ФРОМІЛІДУ® УНО ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ НЕТЯЖКОЮ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Т. О. Перцева, В. В. Дмитриченко

Резюме

У статті наведені результати застосування препарату Фромілід® уно у лікуванні 25 хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію. Встановлено, що препарат кларитроміцин у лікарській формі із сповільненим вивільненням (Фромілід® уно) характеризується доброю клінічною та бактеріологічною ефективністю у хворих на негоспітальну пневмонію неважкого перебігу.

Результати клінічного дослідження підтверджують адекватність режиму дозування Фроміліду® уно 1000 мг раз на добу при лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію неважкого перебігу.

USE OF FROMILID® UNO IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MILD COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

T. A. Pertseva, V. V. Dmytrychenko

Summary

The results of application of Fromilid® uno in treatment of 25 patients with mild community-acquired pneumonia. It was established that clarythromycin in slow-released formulation (Fromilid® uno) had good clinical and bacteriological efficacy in patients with mild community-acquired pneumonia.

The results of the study confirmed adequacy of Fromilid® uno 1000 mg once daily regimen in treatment of patients with mild community-acquired pneumonia.