

Застосування препарату Хемоміцин® у лікуванні хворих із нетяжкою негоспітальною пневмонією

Т.О. Перцева¹, В.В. Дмитриченко¹, К.Є. Богацька¹, О.В. Братусь²

¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²Діагностичний центр ТОВ «Аптеки медичної академії», Дніпропетровськ

Вступ

Негоспітальна пневмонія (НП) — важлива медико-соціальна проблема, що характеризується високою захворюваністю і смертністю, а також значними економічними витратами внаслідок цього захворювання. НП займає провідне місце у структурі хвороб органів дихання в Україні. Кількість випадків НП порівняно із 2009 р. збільшилася на 31,9% (2008 р. — 394,0; 2009 р. — 459,0; 2010 р. — 519,7 на 100 тис. дорослого населення), хоча в цілому в Україні захворюваність хворобами органів дихання знизилась. Слід відзначити, що у 2010 р. порівняно з попереднім смертність від НП знизилась на 7,2% (10,3 та 11,1 на 100 тис. дорослого населення відповідно) (Національна академія медичних наук України та співавт., 2012).

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія», пацієнти з НП із нетяжким перебігом без супутніх захворювань і/та інших «модифікуючих чинників» належать до I клінічної групи; в їхньому лікуванні застосовують перорально препарати групи макролідів або амінопеніцилінів (Міністерство охорони здоров'я України, 2007). Сьогодні найбільш широко у клінічній практиці застосовують два представники класу макролідів — азитроміцин і кларитроміцин. Азитроміцин — єдиний представник 15-членних макролідів, який нерідко класифікують в окрему групу азалідів. Він активний відносно ключових респіраторних патогенів — *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) та *Moraxella catarrhalis*. Серед усіх макролідів азитроміцин виявляє найвищу активність щодо *H. influenzae* (враховуючи штамів із продукцією β-лактамаз) (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1998; Ерофеева С.Б., 2010; Андреева И.В., 2012).

Азитроміцин також активний відносно так званих атипичних мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), що відіграють значну роль у розвитку респіраторних інфекцій (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1998; Андреева И.В., 2012). Азитроміцин характеризується безпрецедентно високою здатністю накопичуватися в легеневій тканині, рідині, що покриває внутрішню поверхню альвеол, у бронхіаль-

ному секреті, а також у фагоцитуючих клітинах (тканинні концентрації азитроміцину перевищують його концентрацію в плазмі крові у ≥100 разів), за рахунок чого він може бути ефективним *in vivo* навіть щодо тих штамів мікроорганізмів, які в умовах *in vitro* до нього резистентні («парадокс макролідів») (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1998). Особливості хімічної структури азитроміцину зумовлюють його переваги перед іншими макролідами з точки зору фармакокінетики, зокрема пролонгований період напіввиведення, завдяки чому препарат можна застосовувати 1 раз на добу короткими курсами по 3–5 днів.

У трьох великих проспективних дослідженнях ПеГАС-I (1999–2003), ПеГАС-II (2003–2006) та ПеГАС-III (2006–2009) отримано дані щодо нечутливості штамів *Str. pneumoniae* до макролідів, а саме до азитроміцину (8,1; 6,4 та 7,3% відповідно) (Козлов Р.С. і соавт., 2007; 2010). В Україні проблема макролідорезистентності на сьогодні не є особливо актуальною, оскільки, за даними дослідження ПАРУС (2008–2010), резистентність *Str. pneumoniae* до кларитроміцину не перевищує 4,0%, до азитроміцину — 2,0% (Дзюблик А.Я., 2010).

Азитроміцин — препарат вибору при лікуванні пацієнтів із НП, що зазначено як у вітчизняних, так і зарубіжних рекомендаціях (Російських, Американських, Британських, Європейських) щодо лікування пацієнтів із НП (Mandell L.A. et al., 2007; Lim W.S. et al., 2009; Чучалин А.Г. і соавт., 2010; Woodhead M. et al., 2011).

Мета нашого дослідження — вивчення клінічної ефективності та безпеки лікування азитроміцином (Хемоміцин® виробництва компанії «Hemofarm AD», Сербія) у хворих із НП нетяжкого перебігу, які не потребують госпіталізації.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження було включено 30 пацієнтів (16 (53,3%) чоловіків та 14 (46,7%) жінок) віком 19–50 років (середній вік — 33,5±1,5 року) з документованою НП нетяжкого перебігу, які перебували на амбулаторному лікуванні у Центрі первинної медико-соціальної допомоги № 9 м. Дніпропетровська.

Діагноз встановлювали на підставі характерних клінічних симптомів (кашлю з ви-

діленням мокротиння, підвищення температури тіла, болю в грудях, наявності дрібнопухирцевих хрипів і/чи крепітації), а також даних рентгенографії легень (наявності нових інфільтратів), яку виконували у двох проекціях (прямій та бічній), з урахуванням критеріїв і рекомендацій зазначеного наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128.

Усі пацієнти застосовували азитроміцин (Хемоміцин®) у дозі 500 мг/добу (2 капсули по 250 мг одноразово) протягом 3 днів.

Критеріями включення були:

- виникнення захворювання поза стаціонаром та закритих організованих колективів;
 - вік пацієнта — 18–50 років;
 - наявність НП нетяжкого перебігу;
 - відсутність застосування антибактеріальної терапії протягом 48 год до включення в дослідження;
 - згода пацієнта на участь у дослідженні.
- Критеріями виключення були:
- супутня патологія (хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма, туберкульоз, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, цироз печінки, печінкова недостатність, злоякісні новоутворення, ВІЛ-інфекція, цукровий діабет);
 - наявність НП, яка потребує госпіталізації до відділення інтенсивної терапії чи за наявності хоча б однієї з нижченаведених ознак:
 - гостра дихальна недостатність (частота дихання >30 за 1 хв);
 - артеріальна гіпотензія (систолический артеріальний тиск <90 мм рт. ст.);
 - та/чи діастолічний артеріальний тиск <60 мм рт. ст.;
 - двобічне чи полісегментарне ураження легень, вогнища деструкції, плеврит;
 - порушення свідомості;
 - позалегеневі вогнища інфекції (синусит, гайморит, пієлонефрит тощо);
 - лейкопенія <4,0 г/л або лейкоцитоз >12 г/л, вміст паличкоядерних форм >10%;
 - рівень гемоглобіну <100 г/л;
 - гостра ниркова недостатність (олігурія, швидкість клубочкової фільтрації <90 мл/хв);
 - період вагітності та годування грудьми;
 - порушення процесів травлення, що може стати причиною погіршення всмоктування лікарських засобів;
 - гіперчутливість до макролідних антибіотиків;

- відмова від участі в дослідженні.

Тривалість захворювання на момент звернення за медичною допомогою коливалась у межах від 1 до 6 дб, середня тривалість становила $3,2 \pm 0,25$ доби.

У 11 (36,7%) пацієнтів виявлено правобічну, у 19 (63,3%) — лівобічну сегментарну пневмонію. За локалізацією діагностовано правобічну верхньочасткову — у 1 (3,3%), правобічну нижньочасткову — у 10 (33,3%), лівобічну верхньочасткову — у 2 (6,7%), лівобічну нижньочасткову пневмонію — у 17 (56,7%) пацієнтів.

Згідно з дизайном дослідження передбачалося 4 безпосередніх візити пацієнта протягом хвороби і 1 — на етапі реконвалесценції.

Загальний стан і вираженість клінічних проявів захворювання оцінювали до початку, на 3-тю, 7-му, 10-ту і 15-ту добу лікування.

До початку та на 10–15-ту добу лікування всім хворим проводили клінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (активність трансаміназ, рівні білірубину, креатиніну та сечовини крові, С-реактивного протеїну, фібриногену), мікроскопічне та бактеріологічне дослідження мокротиння, виявлення внутрішньоклітинних збудників (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) методом полімеразної ланцюгової реакції безпосередньо у мокротинні, а також рентгенологічне обстеження (рентгенографію органів грудної клітки у двох проекціях).

Для визначення тяжкості перебігу НП використовували шкалу CURB-65 (табл. 1), згідно з якою лікування в амбулаторних умовах становить 0–1, короткострокова госпіталізація — 2, госпіталізація до стаціонару — 3, госпіталізація та нагляд у відділенні реанімації та інтенсивної терапії — 4–5 балів.

Окремо в ці самі терміни оцінювали інтенсивність основних симптомів.

На 3-тю добу проводили оцінку достатності/ефективності антибактеріальної терапії за такими критеріями:

- температура тіла $<37,5$ °C;
- відсутність інтоксикації;
- відсутність дихальної недостатності (частота дихальних рухів <20 за 1 хв)

(Міністерство охорони здоров'я України, 2007; Чучалин А.Г. і соавт., 2010). Остаточну клінічну ефективність лікування оцінювали на 15-ту добу за такими критеріями:

- одужання: нормалізація температури тіла протягом 96 год після початку лікування зі зникненням інших ознак і симптомів захворювання, а також розсмоктування інфільтрату протягом 2 тиж після початку терапії;
 - поліпшення: значне зменшення вираженості симптомів захворювання без необхідності додаткової антибактеріальної терапії;
 - без змін: відсутність істотних змін стану хворого після лікування, що потребувало заміни антибіотика;
 - рецидив: поліпшення стану чи зникнення вихідних симптомів із подальшим погіршенням або повторною їх появою;
 - неможливо оцінити: лікування препаратом припинено внаслідок розвитку алергічної реакції чи інших побічних ефектів, прогресування іншого запального процесу, що не піддається лікуванню досліджуваним препаратом.
- Безпеку лікування оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкість та появою клінічно значущих змін лабораторних показників.

Статистичну обробку матеріалів проводили із використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартними пакетами програм статистичного аналізу Excel-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та Statistica 6,0 (№ 31415926535897) (Лалач С.Н. і соавт., 2000; Реброва О.Ю., 2002).

Результати та їх обговорення

Найчастішими проявами захворювання на момент звернення були: загальна слабкість — у 25 (83,3%), кашель — у 26 (86,7%), виділення мокротиння — у 21 (70,0%), задишка — у 14 (46,7%), біль у грудній клітці при диханні — у 4 (13,3%) пацієнтів. Підвищення температури тіла визначено у всіх хворих, у тому числі $>38,0$ °C — у 10 (33,3%) пацієнтів.

При аускультатії ознаки пневмонії виявлено у 28 (93,3%) хворих, із них послаблення везикулярного та жорстке дихання — у 16 (53,3%) і 14 (46,7%) відповідно, дрібнопухирцеві хрипи — у 14 (46,7%), шум тертя плеври — у 1 (3,3%).

При «класичному» мікробіологічному дослідженні мокротиння збудника виявлено у 10 (33,3%) пацієнтів (*Str. pneumoniae* — у 7, *H. influenzae* — у 3 осіб), у жодному випадку продукція β -лактамаз не ідентифікована.

При додатковому дослідженні мокротиння методом полімеразної ланцюгової реакції збудників виявлено лише у 11 (36,7%) хворих, а саме: *Chlamydomphila pneumoniae* — у 5, *Mycoplasma pneumoniae* — у 6, обидва мікроорганізми — у 1 пацієнта.

Фебрильну температуру тіла на 3-тю добу лікування у пацієнтів не зареєстровано ($p_{D_1-D_3}=0,00001$). На тлі лікування азитроміцином у 13 (43,3%) пацієнтів температура тіла нормалізувалася на 3-тю добу ($p_{D_1-D_3}=0,0002$), ще у 12 (40,0%) хворих це сталося на 7-му добу ($p_{D_3-D_7}=0,0013$), тоді як до 10-ї доби в усіх пацієнтів відзначено нормальну температуру тіла ($p_{D_1-D_7}=0,00001$) (табл. 2).

Задишка, яку на початку дослідження відзначено у 14 (46,7%) пацієнтів, на 3-тю добу турбувала лише 4 (13,3%) з них ($p_{D_1-D_3}=0,0018$), а на 7-му добу від початку лікування була відсутня.

Динаміка кашлю на тлі лікування азитроміцином наведена на рисунку. Так, протягом 1–3-ї доби кількість пацієнтів, в яких кашель був відсутній, збільшилася майже в 2,8 раза ($p_{D_1-D_3}=0,037$) і продовжувала збільшуватися на 7-му ($p_{D_3-D_7}=0,02$), 10-ту ($p_{D_7-D_{10}}=0,0018$) і 15-ту ($p_{D_7-D_{15}}=0,0018$) добу.



На 3-тю добу лікування кількість вологих хрипів зменшилась удвічі з повним їх зникненням на 7-му добу; у всіх хворих нормалізація аускультативної картини відбулася на 10-ту добу лікування.

На 15-ту добу терапії хворим проводили рентгенологічне дослідження органів грудної клітки в динаміці. Інфільтративних змін у легенях у жодного пацієнта не виявлено.

Вираженість проявів системного запалення оцінювали за рівнями С-реактивного протеїну та фібриногену. Перший показник до початку лікування становив $27,9 \pm 5,76$ мг/л, а після лікування був у межах норми — $4,8 \pm 2,4$ мг/л ($p < 0,0000001$).

Таблиця 1

Показник	Шкала CURB-65	
	Бали	Бали
C – порушення свідомості	1	1
U – азот сечовини >7 ммоль/л	1	1
R – частота дихальних рухів ≥ 30 за 1 хв	1	1
B – систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст. чи діастолічний артеріальний тиск ≤ 60 мм рт. ст.	1	1
Вік ≥ 65 років	1	1

Таблиця 2

Показник	Показники суб'єктивної оцінки самопочуття пацієнтів, n (%)				
	Доба лікування				
	1-ша (D ₁)	3-тя (D ₃)	7-ма (D ₇)	10-та (D ₁₀)	15-та (D ₁₅)
Температура тіла					
$>39,0$ °C	–	–	–	–	–
38,0–39,0 °C	10 (33,3) ^{*1}	–	–	–	–
37,0–37,9 °C	20 (66,7)	17 (56,7)	5 (16,7)	–	–
Нормотермія	–	13 (43,3) ^{*1}	25 (83,3) ^{*2,3}	30 (100,0) ^{*3}	30 (100,0)
Інші скарги					
Задишка	14 (46,7)	4 (13,3) ^{*1}	–	–	–
Біль у грудній клітці	4 (13,3)	–	–	–	–

* Достовірність різниці між показниками за критерієм χ^2 Пірсона; ¹р між показниками D₁–D₃; ²р між показниками D₃–D₇; ³р між показниками D₁–D₇.

Достовірних змін рівня фібриногену не виявлено: до лікування — 2,75 (2,48–3,02) г/л, після лікування — 2,49 (2,26–2,70) г/л ($p=0,9$).

Аналізуючи дані загальноклінічного та біохімічного досліджень крові, зауважили, що на 7-му–10-ту добу лікування азитроміцином у всіх хворих спостерігали нормалізацію рівня лейкоцитів та відновлення показників якісного складу лейкоцитарної формули до фізіологічного рівня.

Небажані явища (неудота) виникли наприкінці 2-ї доби лише у 2 (6,7%) пацієнтів.

Переносимість терапії азитроміцином (Хемомицин®) була хорошою, побічних реакцій, які б зумовили необхідність заміни препарату, в жодного пацієнта не виявлено.

Висновки

1. Азитроміцин (Хемомицин®) характеризується хорошою клінічною та бактеріологічною ефективністю у хворих із НП нетяжкого перебігу.

2. Результати клінічного дослідження підтверджують адекватність застосування препарату Хемомицин® у дозі 500 мг/добу (2 капсули по 250 мг одноразово) протягом 3 днів при лікуванні пацієнтів із НП нетяжкого перебігу.

Список використаної літератури

Андреева И.В. (2012) Есть ли разница в эффективности между 16-членными и 14-, 15-член-

ными макролидами при лечении бактериальных инфекций дыхательных путей? Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 14(4): 165–167.

Дзюблик А.Я. (2010) Проект национальных рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. Доклад на Научно-практической конференции «Школа антибактериальной терапии». Киев, 3 ноября 2010 г.

Ерофеева С.Б. (2010) Использование азитромидина (Сумамеда) в терапевтической практике. Здоров'я України, 1(230): 31–32.

Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. и др. (2010) Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.: результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 12(4): 329–342.

Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. (2007) Антимикробная резистентность Streptococcus pneumoniae в России и Украине в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПегАС I и ПегАС II. Внутрішня медицина, 4: 106–116.

Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. МОРИОН, Киев, 320 с.

Міністерство охорони здоров'я України (2007) Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (метод, рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія». Велес, Київ, 105–146.

Національна академія медичних наук України, Центр медичної статистики України МОЗ України, Державна установа «На-

ціональний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (2012) Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. (<http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2011.doc>).

Реброва О.Ю. (2002) Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. МедиаСфера, Москва, 312 с.

Страчунский Л.С., Козлов С.Н. (1998) Макролиды в современной клинической практике. Русич, Смоленск, 304 с.

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. (2010) Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. МАКМАХ, Смоленск, 80 с.

Lim W.S., Vaudouin S.V., George R.C. et al.; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee (2009) BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax, 64 Suppl. 3: iii1–iii55.

Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis., 44 Suppl. 2: S27–S72.

Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — summary. Clin. Microbiol. Infect., 17(Suppl. 6): 1–24.

Реферативна інформація

Акупунктура улучшает состояние больных с сезонным аллергическим ринитом

Сеансы акупунктуры способны незначительно уменьшать выраженность симптомов сезонного аллергического ринита (САР) — к такому выводу в результате нового исследования пришли ученые из Медицинского центра Университета Шарите (Charité-University Medical), Берлин, Германия. Результаты исследования опубликованы онлайн в журнале «Annals of Internal Medicine».

В ходе данного исследования ученые под руководством доктора Бенно Бринкхауса (Веппо Brinkhaus) изучили состояние 422 пациентов с САР, которые были случайным образом разделены на три группы. Участники 1-й группы посещали сеансы акупунктуры и принимали антигистаминный препарат цетиризин ($n=212$), 2-й группы — сеансы «фальшивой» акупунктуры и принимали цетиризин в случае необходимости ($n=102$), облегчение состояния участников 3-й группы осуществлялось только с помощью антигистаминного препарата ($n=108$). Пациенты первых двух групп посетили 12 сеансов настоящей или «фальшивой» акупунктуры в течение 8 нед. Эффективность лечения оценивали на 7–8-й и 15–16-й неделе. Участники 3-й группы также прошли 12 сеансов иглорефлексотерапии, начиная с 8-й недели исследования. Их состояние дополнительно оценивали через 16 нед после начала исследования. Кроме того, состояние всех пациентов оценивали через 1 год после завершения 8-й недели исследования.

Все пациенты, принявшие участие в данной работе, заполняли опросник оценки качества жизни при рините (Rhinitis Quality of Life Questionnaire — RQLQ). Кроме того, они заполняли аналогичный опросник выраженности симптомов со стороны органа зрения. Уровень потребности в лекарственных препаратах оценивали с помощью специальной шкалы и в зависимости

от состояния участники применяли 10–20 мг/сут цетиризина или стероидные препараты.

Авторы отмечают, что, несмотря на то что на 7–8-й неделе у пациентов 1-й группы отмечалось улучшение качества жизни, достоверные интервалы при оценке данных оказались менее установленных пороговых значений, определяющих клиническую значимость результатов, и потому считают полученные выводы неоднозначными.

Комментируя данную работу, доктор Вильям С. Сильвер (William S. Silvers) из Американской академии астмы, аллергии и иммунологии (American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology) заявил, что наблюдаемые изменения настолько незначительны, что не позволяют говорить об акупунктуре, как о методе лечения САР. Он подчеркивает, что исследователям необходимо всегда строго разграничивать эффект плацебо и эффект, производимый активным вмешательством. С другой стороны, замечает он, в традиционной китайской медицине акупунктура сочетается с употреблением определенных травяных экстрактов, которые могут иметь противовоспалительные свойства и улучшать состояние больных с пищевой аллергией и бронхиальной астмой, а значит, могут быть потенциально полезны и для пациентов с САР.

Brinkhaus B., Ortiz M., Witt C.M. et al. (2013) Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: A Randomized Trial. Ann. Intern. Med., Feb. 18 [Epub ahead of print].

Coeytaux R.R., Park J.J. (2013) Acupuncture Research in the Era of Comparative Effectiveness Research. Ann. Intern. Med., Feb. 19 [Epub ahead of print].

MacReady N. (2013) Acupuncture for Allergic Rhinitis: Role Remains Questionable. Medscape, Feb. 18 (www.medscape.com/viewarticle/779498).

Юлія Котикович