

**РОЛЬ ТА МІСЦЕ МАКРОЛІДІВ В ПРОЦЕСІ ЕТІОТРОПНОГО ЛІКУВАННЯ
ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**
Островський М.М., Варунків О.І., Малофій Л.С., Зубань А.Б., Кулинич Г.Б., Дельцова О.І.,
Корж Г.З., Савеліхіна І.О., Кулинич-Міський М.О., Рапій О.В.
ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

**РОЛЬ И МЕСТО МАКРОЛИДОВ В ПРОЦЕССЕ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**
Островский М.М., Варункив О.И., Малофий Л.С., Зубань А.Б., Кулинич Г.Б., Дельцова О.И.,
Корж Г.З., Савелихина И.О., Кулинич-Мисский М.О., Рапий О.В.
ГВНЗ "Ивано-Франковский национальный медицинский университет"

**THE ROLE AND PLACE OF MACROLIDES IN THE ETIOTROPIC TREATMENT OF CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION**
Ostrovskiy M.M., Varunkiv O.I., Malofii L.S., Zuban A.B., Kulynych H.B., Deltsova O.I., Korzh H.Z.,
Savelikhina I.O., Kulynych-Miskiv M.O., Rapii O.V.
Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. За останні десятиліття тютюнопаління, незадовільні соціально-побутові умови сприяли лавиноподібному збільшенню кількості випадків хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Станом на сьогодні у світі нараховується близько 600 мільйонів хворих на ХОЗЛ. Це захворювання зустрічається в 4-6% дорослого населення Європи. Згідно із сучасними даними середня кількість хворих на ХОЗЛ в нашій державі складає 6-9% від дорослого населення, а це близько 2,5-3 мільйонів людей.

Ключове місце в розвитку інфекційних загострень ХОЗЛ займають бактеріальні збудники, які, згідно з результатами численних досліджень, виділяються з мокротиння в 40-50% випадків інфекційно-залежних загострень захворювання.

Призначення антибіотиків при загостренні ХОЗЛ дозволяє знизити бактеріальне навантаження в дихальних шляхах і запобігти прогресуванню захворювання у фазу паренхіматозної інфекції (пневмонії).

Таким чином, характерні протимікробні, протівірусні, протизапальні, бронхолітичні, бронхопротекторні та імуномодулюючі властивості макролідних препаратів дозволяють даним протимікробним середникам посідати особливе місце в емпіричному лікуванні загострень ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, загострення ХОЗЛ, макроліди.

Резюме. За последние десятилетия курение, неудовлетворительные социально-бытовые условия, способствовали лавинообразному увеличению числа случаев хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

На сегодня в мире насчитывается около 600 миллионов больных на ХОЗЛ. Это заболевание встречается у 4-6% взрослого населения Европы. Согласно современным данным среднее количество больных на ХОЗЛ в нашем государстве составляет 6-9% от взрослого населения, а это около 2,5-3 миллионов людей.

Ключевое место в развитии инфекционных обострений ХОЗЛ занимают бактериальные возбудители, которые, согласно результатам многочисленных исследований, выделяются из мокротой в 40-50% случаев инфекционно-зависимых обострений заболевания.

Назначение антибиотиков при обострении ХОЗЛ позволяет снизить бактериальную нагрузку в дыхательных путях и предотвратить прогресс заболевания в фазу паренхиматозной инфекции (пневмонии).

Таким образом, характерные противомикробные, противовирусные, противовоспалительные, бронхолитические, бронхопротекторные и иммуномодулирующие свойства макролидных препаратов, позволяет данным противомикробным средствам занимать особенное место в эмпирическом лечении обострений ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, обострения ХОЗЛ, макролиды.

Summary. Over the past decade, smoking, poor social conditions have contributed to avalanche increase in the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

As of today's world there are about 600 million patients with COPD. Thus, this disease occurs in 4-6% of the adult population of Europe. According to current data the average number of patients with COPD in our country is 6-9% of the adult population, which is about 2.5-3 million people.

The key place in the development of infectious exacerbations of COPD occupy bacterial pathogens, which, according to the results of numerous studies, allocated from sputum in 40-50% of infectious exacerbations of disease-dependent.

Antibiotics during exacerbation of COPD reduces the bacterial load in the airways and prevent disease progression in the parenchymal phase of infection (pneumonia).

Thus, specific antimicrobial, antiviral, antiinflammatory, broncholytic, and immunomodulatory properties of macrolide drugs, this allows the intermediaries of antimicrobial occupy a special place in the empirical treatment of COPD exacerbations.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD exacerbation, macrolides.

За останні кілька десятиліть вживання тютюну, незадовільні соціально-побутові умови, зростання кількості осіб із генетичною детермінацією патології органів дихання і забруднення атмосфери викидами автотранспорту та промисловості сприяли лавиноподібному збільшенню кількості випадків хронічного обструктивного захворювання легень

(ХОЗЛ). Термін ХОЗЛ з'явився близько 30 років тому і був запропонований для ідентифікації повільно прогресуючої та незворотної обструкції дихальних шляхів, в основі якої лежать звуження бронхів за рахунок запалення і втрати еластичної здатності легень внаслідок емфіземи.

Станом на сьогодні у світі нараховується близько 600

мільйонів хворих на ХОЗЛ [1]. Так, це захворювання зустрічається в 4-6% дорослого населення Європи. Згідно із сучасними даними в нашій державі середня кількість хворих щісно патологією складає 6-9% від дорослого населення, а це близько 2,5-3 мільйонів людей [2].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) смертність від ХОЗЛ зростає в усьому світі й очікується, що до 2020 року вона досягне 6 мільйонів осіб в рік, а на сьогоднішній день складає 2,5 млн чоловік.

Серед чинників, що призводять до швидкого прогресування патології та розвитку системних проявів, різкого зниження якості життя та збільшення смертності, важливе значення мають часті та тривалі загострення патології, що є головною причиною звернення хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою.

На сьогоднішній день прийнято вважати, що загострення ХОЗЛ – це відносно тривале (протягом двох і більше послідовних днів) погіршення стану хворого, що за своєю тяжкістю виходить за межі нормальної добової варіабельності симптомів та характеризується гострим початком і вимагає зміни схеми звичної базової терапії [3].

З практичної сторони важливим є виділення двох різних за етіологією типів загострення ХОЗЛ - інфекційно-залежного загострення і загострення, що викликано неінфекційними причинами.

Хоча такі неінфекційні фактори, як атмосферні поллютанти, серцева недостатність, аритмії, застійні явища в малому колі кровообігу, метаболічні порушення досить часто здатні викликати загострення захворювання, проте, найбільше значення все ж таки приділяється інфекційним чинникам загострення.

Ключове місце в розвитку інфекційних загострень ХОЗЛ займають бактеріальні збудники, які, згідно з результатами численних досліджень, виділяються з мокротиння в 40-50% випадків інфекційно-залежних загострень захворювання [4].

Провідним збудником інфекційних загострень ХОЗЛ, як і раніше, є гемофільна паличка - *Haemophilus influenzae*. На її частку доводиться не менше 30% від загального числа всіх інфекційнозалежних загострень ХОЗЛ. Пневмококи (*Streptococcus pneumoniae*) викликають близько 20% випадків інфекційних загострень ХОЗЛ. За даними медичної літератури, в країнах Західної Європи та США моракселла (*Moraxella catarrhalis*) є причиною 13% інфекційних загострень ХОЗЛ.

Рідше причиною інфекційного процесу можуть бути інші піогенні бактерії: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, представники сімейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Атипові мікроорганізми також відіграють значну роль у розвитку загострень ХОЗЛ. Загальна частка *Mycoplasma pneumoniae* серед усіх збудників загострення ХОЗЛ становить 6-9% [2], а *Chlamydia pneumoniae* - 5-7% [22, 23]. Певну роль в генезі загострення ХОЗЛ можуть відігравати і *Legionella spp.*

У практичній діяльності лікаря необхідність застосування антибактеріальних препаратів визначається критеріями Anthonisen. При цьому слід враховувати такі симптоми:

- Збільшення кількості мокротиння;
- Збільшення гнійності мокротиння (або поява гнійної мокроти);
- Поява (посилення) задишки.

Зокрема, використання антибіотиків рекомендовано хворим із загостреннями ХОЗЛ, у яких виявляються як мінімум 2 з вищеперелічених симптомів. При цьому антибіотики повинні мати наступні властивості:

- а) високою активністю щодо *Streptococcus pneumoniae*

і *Haemophilus influenzae*;

б) акумуляцією в бронхіальному секреті;

в) низькою частотою резистентності;

г) низькою токсичністю і мінімальним ризиком алергії.

Призначення антибіотиків при загостренні ХОЗЛ дозволяє знизити бактеріальне навантаження в дихальних шляхах і запобігти прогресуванню захворюванню у фазу паренхіматозної інфекції (пневмонії). Не існує жодного антибіотика, який діяв би на весь спектр потенційних збудників загострення ХОЗЛ. У переважній більшості випадків антибіотикотерапію при загостренні ХОЗЛ призначають на емпіричній основі. На підставі факторів ризику, віку, функціональних особливостей хворих були запропоновані схеми терапії загострення ХОЗЛ, що дозволяють рекомендувати вибір того чи іншого препарату.

Згідно з даними Європейського респіраторного товариства (2010р.) запропоновано наступний алгоритм антибактеріальної терапії хворих із загостренням ХОЗЛ.

Тривалість антибіотикотерапії не повинна перевищувати 5-10 днів. АБ призначають протягом 2-3 днів після нормалізації температури тіла і регресу клінічної симптоматики для профілактики повторних загострень ХОЗЛ та ускладнень його перебігу. Повторно не варто використовувати препарат, який був прийнятий впродовж останніх 90 днів в об'ємі двох добових доз.

До критеріїв ефективності антибіотикотерапії належать: позитивна клінічна динаміка через 3-5 днів (зникнення симптомів загострення - зменшення задишки, кашлю, кількості відокремлюваної мокроти або її гнійного компоненту), нормалізація ШОЕ і лейкоцитозу, слизовий характер мокротиння. Дієвість емпіричної антибактеріальної терапії початково оцінити через 48-72 год від початку лікування та обов'язково відобразити в медичній документації пацієнта.

Існують три різних групи пацієнтів із загострення ХОЗЛ (Табл. 1). Група А складається з пацієнтів, які не потребують госпіталізації. Група В включає пацієнтів, госпіталізованих до стаціонару без факторів ризику інфекції *P. aeruginosa*. Нарешті, Група С включає в себе пацієнтів, які потрапили в лікарню з факторами ризику супутньої *P. aeruginosa*.

Фактори ризику супутньої *P. aeruginosa* наступні: 1) нещодавня госпіталізації, 2) часте (більше чотирьох курсів на рік) або нещодавнє введення антибіотиків (за останні 3 місяці); 3) тяжке захворювання (ОФВ1, 30%), 4) виділення *P. aeruginosa* під час з попереднього загострення.

Макролідні антибіотики включені практично у всі рекомендації для лікування загострення ХОЗЛ і призначаються хворим з легким перебігом захворювання при відсутності ризику супутнього інфікування *P. Aeruginosa*.

Показання до застосування макролідів визначаються спектром активності, фармакокінетичними особливостями, переносимістю та їх імунотулоновою дією. Першим із застосовуваних у клінічній практиці макролідів став еритроміцин, отриманий в 1952 р. з ґрунтового грибка *Streptomyces erythreus*, який до цього часу широко застосовується в клінічній практиці. Однак можливість його застосування обмежена через низьку біодоступність, незручність прийому 4 рази на день, а також за рахунок низької активності проти гемофільної палички та взаємодії з низькою препаратів. 1970-80 рр. були розроблені нові макролідні антибіотики наступного покоління, з яких найбільш вдалими представниками виявилися кларитроміцин, азитроміцин та роваміцин. Ці препарати відрізняються від еритроміцину значно покращеною фармакокінетикою, більш низькою частотою побічних ефектів, вищою активністю проти низки значущих збудників, зниженою здатністю

Таблиця 1. Стратифікація пацієнтів із загостренням ХОЗЛ в залежності від клінічної картини для визначення потенційних мікроорганізмів і лікування антибіотиками [6]

Група	Особливості нозологічної форми	Мікроорганізми	Лікування	Альтернативне лікування	Парентеральне лікування
A	I стадія ХОЗЛ без супутніх хвороб	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Якщо є показання то: амоксицилін, макроліди, тетрациклін	Макролід, Амоксицилін-клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин	-
B	II або III стадія ХОЗЛ без ризику супутньої <i>P. Aeruginosa</i> : ОФВ, 35-50%: • Вік > 65 років • Важка задишка • Наявність важких супутніх захворювань * • ≥ 4 загострень за попередні 12 міс. • Госпіталізація з приводу загострення в попередні 12 міс. • Використання антибіотиків в попередні 3 міс. • Використання системних кортикостероїдів в попередні 3 міс.	Група A + <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> etc.	макролід, амоксицилін-клавуланат, тетрациклін, цефалоспорины II покоління (цефуросим аксетил)	левофлоксацин, моксифлоксацин	Амоксицилін-клавуланат, друге або третє покоління цефалоспоринов, левофлоксацин, моксифлоксацин
C	II-IV стадія ХОЗЛ з ризиком супутнього інфікування <i>P. Aeruginosa</i> : • ОФВ1 < 30% • Бронхоектатична хвороба • Хронічне гнійне виділення • Попереднє виділення <i>P. aeruginosa</i> з мокротиння	Група B + <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин		Ципрофлоксацин або б-лактами активний щодо <i>P. aeruginosa</i> + аміноглікозид

взаємодіяти з іншими препаратами. Період створення сучасних макролідів співпав із визначенням в патології людини таких внутрішньоклітинних збудників, як *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydomphila* spp., *Campylobacter* spp. Тому доречною виявилася здатність нових макролідів накопичуватися всередині клітини та їх активність проти мікоплазм, хламідій, леґіонел.

Основа всіх макролідів становить макроциклічне лактонне кільце, пов'язане з одним або декількома вуглеводними залишками. Залежно від числа атомів вуглецю макролідні антибіотики поділяються на 14-членні (природні - еритроміцин, олеандоміцин; напівсинтетичні - кларитроміцин, рокситроміцин, діртротроміцин), 15-членні (азаліди) - азитроміцин (напівсинтетичний препарат) і 16-членні (природні - спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин; напівсинтетичні - рокітаміцин, мідекаміцин ацетат) (Рис. 1).

Антимікробна дія макролідів зумовлена порушенням синтезу білка на етапі трансляції в клітинах чутливих мікроорганізмів. Молекула антибіотика здатна оборотно зв'язуватися з каталітичним пептидил-трансферазним центром (P-site) рибосомальної 50S-субодиниці і викликати відщеплення комплексу пептидил-тРНК від рибосоми. У результаті припиняється процес формування та нарощування пептидного ланцюга. Зв'язування макролідів з 50S-субодиницею можливо на будь-якій стадії рибосомального циклу [5]. Виявлено, що 14- і 16-членні макроліди відрізняються за особливостями зв'язування з різними доменами пептидил-трансферазного центру.

Характер антимікробної дії макролідів зазвичай є бактеріостатичним. Проте в певній мірі він залежить від концентрації антибіотика у вогнищі інфекції, виду мікроорганізму, фази його розвитку і кількості збудника. У високих концентраціях (в 2-4 рази перевищують МПК) і особливо щодо тих мікроорганізмів, які знаходяться у фазі росту, макроліди можуть надавати бактеріцидну дію.

Багатьом макролідам притаманний постантибіотичний

ефект, тобто персистуюче інгібування життєдіяльності бактерій після їх короткочасного контакту з антибактеріальним препаратом [8]. В основі ефекту лежать незворотні зміни в рибосомах мікроорганізму, наслідком чого є стійкий блок транслокації. За рахунок цього загальна антибактеріальна дія препарату посилюється і пролонгується, зберігаючись протягом терміну, необхідного для ресинтезу нових функціональних білків мікробної клітини [9].

Особливістю макролідів є те, що вони добре проникають у клітину, створюючи високі концентрації, що важливо для лікування захворювань, спричинених внутрішньоклітинними патогенами. Окрім рокситроміцину, їхні концентрації у фагоцитуючих клітинах (макрофагах, моноцитах, поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитах) в десятки, а для азитроміцину в сотні разів перевищують сироваткові, тобто має місце кумуляція. Це дозволяє ефективно знищувати патогени за умов їхньої внутрішньоклітинної локалізації.

Відомим є факт, що при ХОЗЛ, а надто за умови інфекційного загострення даної недуги, відбувається перевантаження фагоцитуючих клітин антигенними стимулами та продуктами запального процесу, що призводить до розладів у системі альвеолярних макрофагів, сурфактанту легень, системі імунного захисту [10]. Вищенаведені причини призводять до зриву синтезу поліморфноядерними та мононуклеарними фагоцитуючими клітинами лізоциму [10]. Наслідком чого є розлади локальних бар'єрних механізмів респіраторного тракту, що сприяє прогресуванню даної недуги [10].

Тому при виборі антибіотика під час лікування загострення ХОЗЛ слід також звернути увагу на неантибактеріальні властивості макролідних препаратів: імуномодуючий, муколітичний, антиоксидантний і протизапальний ефекти. Найпоширенішими та добре відомими препаратами групи макролідів є: кларитроміцин, азитроміцин та спіраміцин.

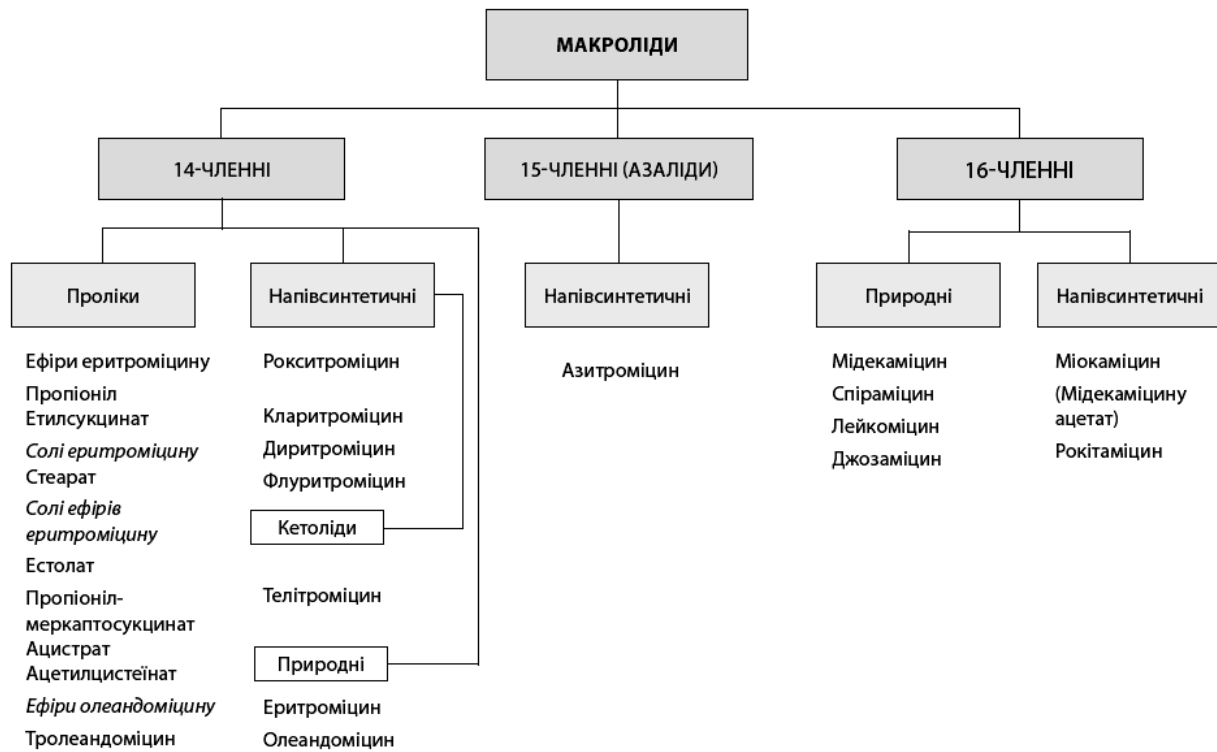


Рис. 1. Класифікація макролідів за хімічною структурою

Спіраміцин - природний антибіотик, отриманий у 1954 році з грибка *Streptomyces ambofaciens*, перший представник 16-членних макролідів (табл. 1, 2), розроблений фармацевтичною компанією Rhone-Poulenc Rorer (Франція). Він є сумішшю трьох близьких за хімічною структурою з'єднань, головним з яких є спіраміцин. Структурна основа спіраміцину - це лактонне кільце, що складається з 16 атомів вуглецю, до якого приєднано три вуглеводні залишки: форозамін, мікаміноза і мікароза [11]. Спіраміцин у порівнянні з еритроміцином стабільніший у кислому середовищі.

Як показали багато експериментальних та клінічних досліджень, спіраміцин ефективний при багатьох захворюваннях, викликаних патогенами, які проявляють помірну або низьку чутливість до даного антибіотика *in vitro*, у зв'язку з чим був зроблений висновок про так званий "парадоксі спіраміцину" [12] Висока ефективність спіраміцину *in vivo* пов'язана з декількома факторами. По-перше, він створює високі концентрації в тканинах та всередині клітин, нейтрофілах макрофагах, які тривало зберігаються. По-друге, накопичуючись у великих кількостях всередині клітин, спіраміцин забезпечує бактерицидний ефект відносно внутрішньоклітинних збудників. Депонуючись в макрофагах і нейтрофілах, він, з одного боку, цілеспрямовано транспортується у вогнища запалення, а з іншого, підсилює фагоцитарну активність. Є дані про імуномодулюючий ефект спіраміцину, що полягає у здатності антибіотика гальмувати утворення інтерлейкіну-2, гіперпродукція якого може відігравати значну роль в аутоімунному ураженні тканин [13]. Цей феномен є результатом супресивної впливу спіраміцину на Т-лімфоцити.

Певним недоліком групи 16-членних макролідів при лікуванні інфекційних загострень ХОЗЛ є відсутність можливості ерадикації *H. Influenzae*, яка є лідером за частотою верифікації при даній патології. Даний аспект скеровує нашу увагу на групи 14-ти та 15-ти членних макролідів.

Азитроміцин є напівсинтетичним антибіотиком, пер-

шим представником підкласу азалідів, дещо відмінних за структурою від класичних макролідів. Розроблений фармацевтичною компанією Pliva (Хорватія). Одержаний шляхом включення атома азоту в 14-членне лактонне кільце між 9 і 10 атомами вуглецю. Кільце перетворюється у 15-атомне, перестаючи при цьому бути лактонним. Дана структурна перебудова обумовлює значне підвищення кислотостійкості препарату: він у 300 разів стійкіший до соляної кислоти, порівняно з еритроміцином [14].

Крім того, азитроміцин має покращені фармакокінетичні властивості і більш широкий спектр антимікробної активності. Зокрема, азитроміцин здатний більшою мірою, ніж еритроміцин, проникати через клітинну оболонку грамотригативних мікроорганізмів і виявляти більш виражену активність проти *H. influenzae*. Завдяки здатності створювати дуже великі внутрішньоклітинні концентрації, азитроміцин може діяти бактерицидно на патогени, що знаходяться усередині клітин [15]. Так, загибель *M. pneumoniae* відбувається протягом 5 діб, що пов'язано з повільним ростом цих збудників.

Унікальними властивостями препарату є тривалий період напіввиведення, що становить в середньому 68 год, та дозволяє приймати його 1 раз на добу [14]. Максимальне накопичення препарату спостерігається в легеневій тканині, бронхоальвеолярній рідині, бронхіальному секреті, що особливо актуально при лікуванні загострення ХОЗЛ [14]. Антибіотик має здатність накопичуватися у фіброblastах, альвеолярних макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, створюючи в них концентрації, що багаторазово перевищують такі в сироватці крові [14].

При міграції у вогнище запалення фагоцити виконують транспортну функцію, доставляючи антибіотик безпосередньо до місця локалізації бактерій, де під впливом мікробних стимулів відбувається виділення препарату з клітин, що дозволяє створювати високі, що тривало зберігаються, концентрації азитроміцину у вогнищі інфекції. Азитроміцин проявляє постантибіотичний ефект проти таких мікро-

організмів, як *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. Причому за тривалістю постантибіотичного ефекту у гемофільної палички і леґіонелли він перевершує кларитроміцин [5]. Також як і інші макроліди, азитроміцин здатний накопичуватися в нейтрофілах і надавати позитивний вплив на деякі функції цих клітин. Крім антимікробної дії, азитроміцин володіє протизапальними, імуномодулюючими й мукорегулюючими властивостями. Антибіотик здатний пригнічувати активність вільнорадикального окислення, інгібує синтез прозапальних цитокінів - інтерлейкіну-1 (ІЛ), ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлини-а, підсилює експресію протизапальних медіаторів [14]. Створюючи високі концентрації в клітинах-фагоцитах, азитроміцин стимулює процеси хемотаксису і фагоцитозу. Крім того, антибіотик сприятливо впливає на кліренс бронхіального і назального секретів [15].

Нещодавно було доведено здатність азитроміцину до зниження рівнів колагену IV типу під час негоспітальної пневмонії, що безумовно, позитивно впливатиме на процеси неокоталагенезу та прогресування пневмосклерозу під час загострення ХОЗЛ [16].

Кларитроміцин є напівсинтетичним 14-членним макролідом, похідним еритроміцину А. Розроблено фармацевтичною компанією Taisho (Японія) в 1991 році. Являє собою 6-0-метилеритроміцин. Наявність метоксигрупи в позиції 6-лактонного кільця надає йому підвищену кислотостійкість і покращені, у порівнянні з еритроміцином, антибактеріальні та фармакокінетичні властивості. Стійкість кларитроміцину до гідролізу дії соляної кислоти у 100 разів вище, ніж у еритроміцину, однак максимальний антибактеріальний ефект препарат виявляє в лужному середовищі. Важливою особливістю кларитроміцину є утворення в організмі активного метаболіту - 14-гідрокси-кларитроміцину, - який також має антибактеріальну активність: порівняно з *H. influenzae* він більш активний, ніж кларитроміцин, як *in vitro*, так і *in vivo* [17].

На сучасному ринку наявна лікарська форма кларитроміцину, що має захисну кислотостійку оболонку, яку розроблено за найсучаснішою фармацевтичною технологією *prolonged release* (компанія KRKA), та дозволяє повільно вивільнятися активній речовині у тонкому кишківнику. Таблетка поступово витісняє молекули кларитроміцину, що дає можливість однократного прийому її впродовж доби, в результаті чого забезпечується постійне всмоктування препарату. Максимальні концентрації у крові досягаються через 1–2 год, біодоступність препарату становить 55 % [18]. Всмоктуваність кларитроміцину не змінюється при вживанні їжі.

Кларитроміцин є одним із найактивніших макролідних антибіотиків *in vitro* по відношенню до основних збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів: гемофільної палички, стрептококів, пневмококів, золотистого стафілококу, леґіонел, хламідій, мікоплазми та *Moraxella catarrhalis*. Як вважають деякі дослідники, кларитроміцин надає “збалансований” антибактеріальний ефект, проявляючи активність проти патогенів, що мають як зовнішню, так і внутрішньоклітинну локалізацію [19].

Кларитроміцину властивий ефект інокулюма, тобто ослаблення антибактеріальної дії при високому ступені мікробного інфікування. Встановлено, що кларитроміцин здатний взаємодіяти з імунною системою макроорганізму. Так, він підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, причому більшою мірою, ніж еритроміцин і джосаміцин [20]. Крім того, у присутності кларитроміцину збільшується активність Т-кілерів, що, ймовірно, має значення при лікуванні бактеріальних інфекцій, ускладнених

вірусними суперінфекціями [21]. У хворих з респіраторними інфекціями кларитроміцин гальмує утворення мокротиння і поліпшує її реологічні властивості [21]. Він пригнічує вироблення і вивільнення NO альвеолярними макрофагами. Окрім вищеперелічених ефектів, кларитроміцин має також:

- бронхопротекторні властивості, за рахунок захисту респіраторного війкового епітелію проти активних форм кисню;
- здатність зменшувати об'єм гіперсекреції слизу на тлі збільшення мукоциліарного кліренсу та рухливості циліарного епітелію (Jun Tamaoki et al., 1995);
- антиоксидантну дію (H. Takeda et al., 1990);
- суттєвим бронходилатуючим ефектом за рахунок інгібування нейронно-медіаторного спазму мускулатури бронхів;
- підвищує активність Т-кілерів, що особливо важливо для лікування змішаних бактеріально-вірусних інфекцій (H. Takeda et al., 1990).
- інгібує продукцію прозапальних цитокінів: в моноцитах, ІЛ-1в, ІЛ-6 та TNF-б в опасистих клітинах, ІЛ-8 в макрофагах та лейкоцитах (H. Takeda et al., 1990).

Особливу цінність як препарату вибору при лікуванні інфекційних станів хронічної патології органів дихання в умовах епідемій та пандемій грипу має здатність кларитроміцину призводити до інгібіції реплікації вірусу грипу А (H1N1, H2N2) та до 4-кратного підвищення концентрації гліюкокортикоїдів у плазмі крові внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (S.Hori et al., 1996).

Таким чином, характерні протимікробні, противірусні, протизапальні, бронхолітичні, бронхопротекторні та імуномодулюючі властивості макролідних препаратів, а також простота прийому та невелика кількість небажаних побічних явищ дозволяє даним протимікробним середникам посідати особливе місце в емпіричному лікуванні загострень ХОЗЛ.

Література

1. Феценко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання / Ю.І. Феценко // Нова медицина. - 2005. - №1. - С. 18–20.
2. Островський, М.М. Роль та місце спіраміцину в етіопатогенетичному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень на тлі респіраторного хламідіозу / М.М. Островський, Г.З. Корж, М.О. Кулинич-Міськів // Здоров'я України. -2007.- №7.- С. 65–66
3. Бялик, О.Й. Основні збудники інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень / О.Й. Бялик / Український пульмонологічний журнал. -2008.-№ 2.-С.9-12.
4. Феценко, Ю.І. Фармакотерапія больних с обострениями хронического обструктивного заболевания легких / Ю.И. Феценко // Здоров'я України. -2007.-№16/1.-С.23-24
5. Перцева, Т.О. Можливості використання Фроміліду® Уно при лікуванні інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень / Т.О. Перцева., В. В. Дмитриченко // Український пульмонологічний журнал. -2006,- № 2.-С. 9-13
6. Поливода, С.М. Оцінка ефективності та переносимості фторхінолона III покоління “Флоксім” в порівнянні з оригінальним препаратом в лікуванні загострень ХОЗЛ / С. М. Поливода, О. В. Кулинич // Український пульмонологічний журнал. -2006, -№ 1.-С.17-22.
7. Новые макролиды в лечении инфекций нижних дыхательных путей // Здоров'я України. -2008.-№68.-С.23-24
8. Перцева, Т.А. Инфекции нижних дыхательных путей: когда и почему выбираем макролиды / Т.А. Перцева // Здоров'я України. -2009.-№2/1.-С.15-16.
9. Шостакович-Корецкая Л.Р. Место современных макролидов в лечении инфекций дыхательных путей / Л.Р. Шостакович-Корецкая // Здоров'я України. -2007.-№22.-С.56-57.

10. Островський, М.М. Вплив базового лікування хронічного обструктивного захворювання легень на процеси морфологічної перебудови та місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок бронхів / М.М. Островський., М.О. Кулинич-Міський // Український пульмонологічний журнал. - 2009.-№ 3.-С.49-54
11. Стецюк, О.У. Место спирамицина (Ровамицина) в практике врача-терапевта // О.У. Стецюк., И.В. Андреева // Здоров'я України.-2007.-№22.-С.5.
12. Островський, М.М. Роль та місце спіраміцину в етіопатогенетичному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень на тлі респіраторного хламідіозу / М.М. Островський., М.О. Кулинич-Міський., Г.З. Корж // Здоров'я України.-2007.-№7.-С.65-66.
13. Яковлев, С.В. Спирамицин: вторая молодость макролидного антибиотика / С.В. Яковлев // Здоров'я України.-2007.-№2/1.-С.28-29.
14. Симонов, С.С. Азитромицин – классика антибиотикотерапии / С.С. Симонов., А.Я. Дзюблик., Ю.М. Мостовой // Здоров'я України.-2009.-№1.-С.25-26.
15. Юдина, Л.В. Антибактериальная терапия при обострении ХОЗЛ: расставим точки над «ф» / Л.В. Юдина // Здоров'я України.-2008.-№9/1.-С.20-21.
16. Островський, М.М. Оцінка впливу азитроміцину на перебіг негоспітальної пневмонії та вміст маркерів запалення в бронхоальвеолярному секреті / М.М. Островський., М.П. Стіван // Ліки України .-2008.—№ 9 (125–126).-С.58-63.
17. Аверьянов, А.В. Кларитромицин в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов., К.А. Зыков // Здоров'я України.-2008.-№16/1.-С.29-30.
18. Wilson, R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics / R.Wilson // Eur Respir Rev.-2005.-vol. 14 no. 94. –P.32-38.
19. Lode, H Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval / H.Lode [et al]. Eur Respir J 2004; 24: 947–953.
20. Banerjee, D. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a double blind randomised controlled study [abstract] / D. Banerjee [et al.] // Eur Respir J 2001; 18:338S.
21. Gotfried, M. Macrolides for the Treatment of Chronic Sinusitis, Asthma, and COPD / M.Gotfried // Chest.-2004.- vol. 125 no. 2.-P. 52-61.
22. Blasi, F. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group / F. Blasi [et al] // Thorax. 2002 Aug;57(8):672–6.
23. Sethi, S. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi [et al] // Am J Respir Crit Care Med 2006;173:991–8.

Одержано 16.01.2012 року.

УДК [616.126.32:616.127]-053.5/6

ДІАГНОСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МІОКАРДУ У ДІТЕЙ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ "ПІКОВІТ ОМЕГА"

Павликівська Б.М., Ерстенюк А.М., Юрцева А.П.

Івано-Франківський національний медичний університет

ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА "ПИКОВИТ ОМЕГА"

Павликивская Б.М., Эрстенюк А.М., Юрцева А.П.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

DIAGNOSTICS OF METABOLICAL DISTURBANCES OF THE MYOCARDIUM IN CHILDREN AND THEIR CORRECTION WITH USAGE OF PREPARATION OF "PIKOVIT OMEGA"

Pavlykivska B.M., Erstenyuk A.M., Yurtseva, A.P.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. У статті представлені результати обстеження 52 дітей із гострою бронхолегеневою патологією, в яких виявлено порушення в функціонуванні серцево-судинної системи, що проявлялись порушенням процесів реполяризації, синусовою бради- та тахікардією, неповною блокадою ПНПГ. При біохімічному дослідженні встановлено збільшення показника малонового діальдегіду (МДА) як кінцевого продукту процесів ПОЛ; достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня АТФ та пірувату, достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня лактату. Підвищення рівня окислювальної модифікації білків (ОМБ) при довжині хвилі 530 нм може слугувати найбільш раннім діагностичним критерієм метаболічних порушень в організмі. Включення в комплексну терапію препарату "Піковіт Омега" сприяє покращенню основних біохімічних показників, що забезпечує корекцію метаболічного дисбалансу у дітей з гострою бронхолегеневою патологією.

Ключові слова: діти шкільного віку, метаболічні порушення, окислювальний стрес, лікування.