

УДК 616.24-002-07-085

Т.О. ПЕРЦЕВА¹, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор; В.В. ДМИТРИЧЕНКО¹,
К.Є. БОГАЦЬКА¹, к. мед. н., доцент; О.В. БРАТУСЬ²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;²Діагностичний центр ТОВ «Аптеки медичної академії», Дніпропетровськ/

Використання препарату Хемоміцин® при лікуванні хворих із негоспітальною пневмонією легкого перебігу

Резюме

У статті представлено результати проведеного клінічного дослідження 30 пацієнтів віком 19–50 років із документованою негоспітальною пневмонією легкого перебігу, які знаходилися на амбулаторному лікуванні. Показана клініко-лабораторна та бактеріологічна ефективність застосування препарату групи макролідів азитроміцину у формі для перорального прийому. Результати клінічного дослідження підтверджують адекватність режиму дозування азитроміцину 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів при лікуванні хворих із негоспітальною пневмонією легкого перебігу.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальна терапія, група макролідів, азитроміцин, препарат Хемоміцин®

Негоспітальна пневмонія (НП) є важливою медико-соціальною проблемою, що характеризується високим рівнем захворюваності та смертності, а також значними економічними витратами внаслідок цього захворювання. Негоспітальна пневмонія займає провідне місце в структурі захворювань органів дихання в Україні. Кількість випадків НП порівняно з 2009 роком збільшилася на 13,22% (2008 р. – 394,0; 2009 р. – 459,0; 2010 р. – 519,7 на 100 тис. дорослого населення). Тобто, незважаючи на те, що в цілому в Україні частота захворювань органів дихання знизилася, захворюваність на пневмонію за останні 3 роки зросла на 31,9% [9]. Слід зазначити, що в Україні в 2010 році рівень смертності від пневмонії знизився на 7,2% та становить 10,3 на 100 тис. дорослого населення (2009 р. – 11,1) [9].

Відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 хворі на негоспітальну пневмонію з легким перебігом без супутніх захворювань і/або інших модифікуючих чинників належать до першої клінічної групи, для їх лікування застосовують пероральну антибіотикотерапію макролідом або амінопеніциліном [8]. На даний час найбільш широко в клінічній практиці застосовуються два представники класу макролідів – азитроміцин і кларитроміцин. Азитроміцин – єдиний представник 15-членних макролідів, який відноситься до окремого підкласу азалідів. Азитроміцин активний щодо основних респіраторних патогенів – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Серед всіх макролідів азитроміцин має найбільшу активність щодо гемофільної палички (враховуючи штами з продукцією β-лактамаз) [1, 4, 11]. Азитроміцин також активний щодо так званих атипичних мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), які відіграють значну роль у розвитку респіраторних інфекцій [1, 11]. Азитроміцин добре проникає

в клітини дихальних шляхів, накопичується в легеневій тканині, бронхіальному секреті. Внаслідок його високої здатності накопичуватись внутрішньоклітинно в лейкоцитах (макрофагах), з якими він транспортується у вогнище запалення, концентрація препарату в тканинах у 10–100 разів вище, ніж у плазмі крові. За рахунок цього препарат може бути ефективним *in vivo* навіть щодо тих штамів мікроорганізмів, які в умовах *in vitro* є до нього резистентними («парадокс макролідів») [11]. Особливості хімічної структури азитроміцину зумовлюють його переваги перед іншими макролідами з точки зору фармакокінетики, зокрема пролонгований період напіввиведення, завдяки чому препарат може застосовуватися один раз на добу короткими курсами по 3–5 дб.

У трьох великих проспективних дослідженнях ПеГАС-I (1999–2003), ПеГАС-II (2003–2006) та ПеГАС-III (2006–2009) наведено дані щодо нечутливості штамів пневмококу до макролідів, а саме до азитроміцину (8,1%, 6,4% та 7,3% – ПеГАС-I, ПеГАС-II та ПеГАС-III відповідно) [5, 6]. В Україні проблема макролідорезистентності в даний час не є особливо актуальною, оскільки за даними дослідження ПАРУс (2008–2010) рівень резистентності *S. pneumoniae* не перевищує 4,0% для кларитроміцину та 2,0% для азитроміцину [3].

Азитроміцин є препаратом вибору при лікуванні НП, що зазначено як у вітчизняних, так і в закордонних рекомендаціях (російських, американських, британських, європейських) щодо лікування пневмонії [2, 12–14].

Метою даного дослідження є вивчення клінічної ефективності та безпеки лікування азитроміцином (Хемоміцин® виробництва фірми «Хемофарм» АД, Сербія) у хворих з негоспітальною пневмонією легкого перебігу, що не потребують госпіталізації.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 30 пацієнтів віком від 19 до 50 років з документованою НП легкого перебігу, які знаходилися на амбулаторному лікуванні в Центрі первинної медико-соціальної допомоги №9 м. Дніпропетровськ.

Діагноз встановлювали на підставі характерних клінічних симптомів (кашлю з виділенням мокротиння, підвищення температури тіла, болю в грудній клітці, аускультативно наявності дрібнопухирцевих хрипів і/або крепітації), а також даних рентгенографії легенів, яку виконували у двох проекціях (прямій та бічній) – наявності інфільтративних змін у легеневій тканині, з урахуванням критеріїв і рекомендацій наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. №128.

Всі пацієнти отримували азитроміцин (Хемоміцин®) в дозі 500 мг на добу протягом 3 днів.

Критеріями включення до дослідження були:

- виникнення захворювання поза стаціонаром або закритими організованими колективами;
- вік – від 18 до 50 років;
- наявність негоспітальної пневмонії легкого перебігу;
- відсутність антибактеріальної терапії протягом 48 годин до включення в дослідження;
- згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- супутня патологія (ХОЗЛ, бронхіальна астма, туберкульоз, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, цироз печінки, печінкова недостатність, злоякісні новоутворення, ВІЛ-інфекція, цукровий діабет);
- наявність негоспітальної пневмонії, яка потребує госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, або за наявності хоча б однієї з перелічених нижче ознак:
 - гостра дихальна недостатність (частота дихання більше 30 за хвилину);
 - артеріальна гіпотензія (систоличний АТ нижче 90 мм рт.ст. та/або діастолічний АТ нижче 60 мм рт.ст.);
 - двостороннє або полісегментарне ураження легенів, вогнища деструкції, плеврит;
 - порушення свідомості;
 - позалегенові вогнища інфекції (синусит, гайморит, пієлонефрит тощо);
 - лейкопенія нижче $4 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитоз більше $12 \times 10^9/\text{л}$, вміст паличкоядерних форм більше 10%;
 - рівень гемоглобіну нижче 100 г/л;
 - гостра ниркова недостатність (олігурія, швидкість клубочкової фільтрації менше 90 мл/хв);
 - період вагітності та лактації;
 - порушення процесів травлення, що може стати причиною погіршення всмоктування лікарських засобів;
 - гіперчутливість до макролідних антибіотиків;
 - відмова від участі в дослідженні.

Серед пацієнтів було 16 (53,3%) чоловіків та 14 (46,7%) жінок, середній вік – $33,5 \pm 1,5$ роки. Тривалість захворювання на момент звернення за медичною допомогою коливалась у межах від 1 до 6 діб, середня тривалість становила $3,2 \pm 0,25$ доби.

У 11 (36,7%) пацієнтів спостерігалася правостороння сегментарна пневмонія, у 19 (63,3%) хворих – лівостороння.

За локалізацією НП пацієнти були розподілені таким чином: правостороння верхньодольова – 1 (3,3%), правостороння нижньодольова – 10 (33,3%), лівостороння верхньодольова – 2 (6,7%), лівостороння нижньодольова – 17 (56,7%).

Відповідно до дизайну дослідження передбачалося 4 безпосередніх візити пацієнта в процесі захворювання і один – на етапі реконвалесценції.

Загальний стан і вираженість клінічних проявів захворювання оцінювали до початку, через 72 години, на 7-му, 10-ту та 15-ту добу лікування.

До початку та на 10–15-ту добу лікування всім хворим виконували клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові (активність трансаміназ, рівень білірубіну, креатиніну та сечовини крові, С-реактивного протеїну, фібриногену), мікроскопічне та бактеріологічне дослідження мокротиння, проводилась ідентифікація внутрішньоклітинних збудників (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) методом полімеразної ланцюгової реакції безпосередньо у мокротинні, а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки в двох проекціях).

Для визначення тяжкості перебігу НП використовували шкалу CURB-65 (табл. 1) [8], згідно з якою 0–1 бал – лікування в амбулаторних умовах, 2 бали – короткострокова госпіталізація або пильний нагляд амбулаторно, 3–5 балів – госпіталізація у стаціонар або нагляд у відділенні інтенсивної терапії та реанімації (ВРІТ).

Таблиця 1. Шкала CURB-65

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

Окремо в ці самі строки оцінювалася інтенсивність основних симптомів.

На третю добу проводили оцінку достатності/ефективності антибактеріальної терапії НП за такими критеріями:

- температура тіла $<37,5^\circ\text{C}$;
- відсутність інтоксикації;
- відсутність дихальної недостатності (частота дихальних рухів менше 20 за хвилину) [2, 8].

Остаточну клінічну ефективність лікування НП оцінювали на 15-ту добу за такими критеріями:

- одужання: нормалізація температури тіла протягом 96 годин від початку лікування зі зникненням інших ознак та симптомів захворювання, а також розсмоктування інфільтрату протягом 2 тижнів 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 антибактеріального препарату;

- рецидив: поліпшення стану або зникнення вихідних симптомів з подальшим погіршенням або повторною їх появою;
- неможливо оцінити: лікування препаратом припинено внаслідок розвитку алергічної реакції або інших побічних ефектів, прогресування іншого запального процесу, що не піддається лікуванню досліджуваним препаратом.

Безпеку лікування оцінювали за частою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін лабораторних показників.

Статистичну обробку матеріалів проводили з використанням методів варіаційної статистики, реалізованих стандартними пакетами програм статистичного аналізу EXCEL-2003 (№74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6,0 (№31415926535897) [7, 10].

Результати та їх обговорення

Найчастішими проявами захворювання були (на момент звернення): загальна слабкість – у 25 (83,3%) пацієнтів, кашель – 26 (86,7%), виділення мокротиння – 21 (70,0%), задишка – 14 (46,7%), біль у грудній клітці при диханні – 4 (16,0%). Підвищення температури тіла визначено в усіх хворих, у тому числі понад 38,0°C – у 10 (40,0%) пацієнтів.

При аускультативній ознаки пневмонії було виявлено у 28 (93,3%) хворих, із них послаблення дихання та жорстке дихання спостерігалось у 16 (53,3%) та 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. Спектр етіопатогенів був таким: *Streptococcus pneumoniae* – 7 хворих, *Haemophilus influenzae* – 3 пацієнти, в жодному випадку не була ідентифікована продукція β-лактамаз.

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

Фебрильна температура тіла на 3-тю добу лікування не реєструвалася ($p_{D1-D3} = 0,00001$). На фоні лікування азитроміцином у 13 (43,3%) пацієнтів температура тіла нормалізувалася на 3-тю добу ($p_{D1-D3} = 0,0002$), ще у 12 (40,0%) хворих це сталося на 7-му

добу ($p_{D3-D7} = 0,0013$), тоді як до 10-ї доби в усіх пацієнтів відмічено нормальну температуру тіла ($p_{D1-D7} = 0,00001$) (табл. 2).

Задишка відмічалася на початку дослідження у 14 (46,7%) пацієнтів, під час другого візиту скарги на задишку турбували лише 4 (13,3%) хворих ($p_{D1-D3} = 0,0018$), а на 7-му добу від початку лікування задишка не відмічалась у жодного пацієнта.

Динаміка проявів кашлю на фоні лікування азитроміцином представлена на рисунку. Так, з першого візиту до 3-ї доби майже в 2,8 рази збільшилася кількість пацієнтів, у яких кашель припинився ($p_{D1-D3} = 0,037$), цей показник продовжував зростати на 7-му ($p_{D3-D7} = 0,02$), 10-ту та на 15-ту добу ($p_{D7-D10} = 0,0018$; $p_{D7-D15} = 0,0018$).

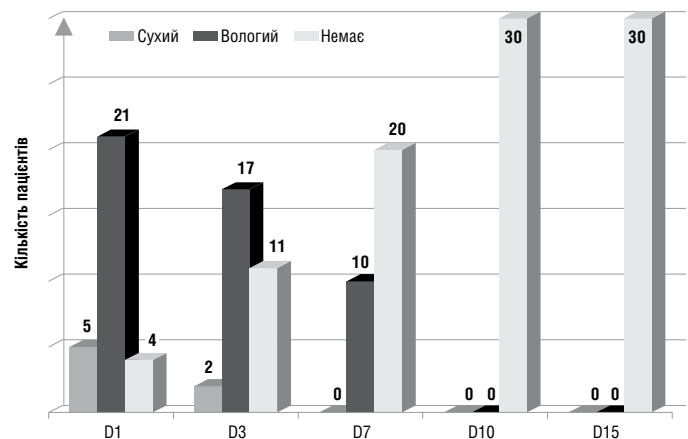


Рисунок. Динаміка проявів кашлю у досліджуваних хворих

Примітка: D1 – доба перша, відповідно 3-тя, 7-ма, 10-та, 15-та.

На 3-тю добу лікування кількість вологих хрипів значно зменшилася з повним їх зникненням на 7-му добу, у всіх хворих аускультативна картина нормалізувалася на 10-ту добу лікування.

На 15-ту добу терапії хворим проводили контрольне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки в динаміці. У всіх пацієнтів інфільтративних змін у легенях виявлено не було.

Вираженість проявів системного запалення ми оцінювали за рівнем С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену. Так, показник СРП до моменту лікування становив $27,9 \pm 5,76$ мг/л, тоді як після лікування був у межах норми – $4,8 \pm 2,4$ мг/л ($p < 0,0000001$).

Таблиця 2. Показники суб'єктивної оцінки самопочуття досліджуваних пацієнтів

Показники	Доба лікування				
	1-ша (D1)	3-тя (D3)	7-ма (D7)	10-та (D10)	15-та (D15)
Температура тіла					
>39,0°C	0	0	0	0	0
38,0–39,0°C	10 (33,3%) ¹	0	0	0	0
37,0–37,9°C	20 (66,7%)	17 (56,7%)	5 (16,7%)	0	0
Нормотермія	0	13 (43,3%) ¹	25 (83,3%) ^{1, 2, 3}	30 (100%) ³	30 (100%)
Інші скарги					
Задишка	14 (46,7%)	4 (13,3%) ¹	0	0	0
Біль у грудній клітці	4 (13,3%)	0	0	0	0

Примітка: * – достовірність різниці між показниками за критерієм Хі-квадрат Пірсона, ¹ – (p) між показниками D1–D3, ² – (p) між показниками D3–D7, ³ – (p) між показниками D1–D7.

Достовірних змін рівня фібриногену не було 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 дослідження крові, слід зауважити, що на 7–10-ту добу лікування азитроміцином у всіх хворих спостерігалася нормалізація рівня лейкоцитів, а показники якісного складу лейкоцитарної формули відновлювалися до фізіологічного рівня.

Побічні явища внаслідок прийому азитроміцину були зафіксовані наприкінці 2-ї доби лише у 2 (6,7%) пацієнтів у вигляді нудоти.

Переносимість терапії азитроміцином (Хемомицином[®]) була хорошою, у жодного пацієнта не виявлено побічних реакцій, які б зумовили необхідність припинення прийому і заміни препарату.

Висновки

Препарат азитроміцин у формі для перорального прийому (торгівельна назва Хемомицин[®]) характеризується хорошою клінічною та бактеріологічною ефективністю у хворих з негоспітальною пневмонією з легким перебігом.

Результати клінічного дослідження підтверджують адекватність режиму дозування азитроміцину (препарат Хемомицин[®]) 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів при лікуванні хворих з негоспітальною пневмонією з легким перебігом.

Список використаної літератури

1. Андреева И.В. Есть ли разница в эффективности между 16-членными и 14-, 15-членными макролидами при лечении бактериальных инфекций дыхательных путей? [Текст] / И.В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, №4. – С. 165–167.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. [Текст] / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. [и др.] – Смоленск: МАКМАХ, 2010 г. – 80 с.
3. Дзюблик А.Я. Проект национальных рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. Доклад на научно-практической конференции «Школа антибактериальной терапии», Киев, 3 ноября 2010 г.
4. Ерофеева С.Б. Использование азитромицина (Сумамеда) в терапевтической практике [Текст] / С.Б. Ерофеева // Здоров'я України. – 2010. – №1 (230). – С. 31–32.
5. Козлов Р.С. Антимикробная резистентность Streptococcus pneumoniae в России и Украине в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I и ПеГАС II [Текст] / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев и др. // Внутрішня медицина. – 2007. – №4. – С. 106–116.
6. Козлов Р.С. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) [Текст] / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик и Группа исследователей проекта «ПеГАС» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 329–342.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
8. Негоспітальна та зококоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 // Наказ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
9. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. – К., 2012. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2011.doc>.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
11. Страчунский Л.С. Макролиды в современной клинической практике [Текст] / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск: Русич, 1998. – 304 с.
12. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 [Текст] / W.S. Lim, S.V. Baudouin, R.C. George [et al.] / Thorax. – 2009. – Vol. 64. (Suppl. IV) – P. iii1–iii55.
13. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumonia in Adults [Текст] / L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2007. – Vol. 44. – P. 27–72.
14. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Текст] / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17 (Suppl. 6). – P. 1–24.

Резюме

Использование препарата Хемомицин[®] при лечении больных с негоспитальной пневмонией легкого течения

Т.А. Перцева¹, В.В. Дмитриченко¹, Е.Е. Богацкая¹, О.В. Братусь²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»; ²Диагностический центр ООО «Аптеки медицинской академии», Днепропетровск

В статье представлены результаты клинического исследования 30 пациентов в возрасте 19–50 лет с документированной негоспитальной пневмонией легкого течения, которые находились на амбулаторном лечении. Показана клинико-лабораторная и бактериологическая эффективность применения препарата группы макролидов азитромицина в форме для перорального приема. Результаты клинического исследования подтверждают адекватность режима дозирования азитромицина 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней при лечении больных с негоспитальной пневмонией легкого течения.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, антибактериальная терапия, группа макролидов, азитромицин, препарат Хемомицин[®]

Summary

The use of Hemomycin[®] in treatment of patients with mild community-acquired pneumonia

T.O. Pertseva¹, V.V. Dmytrychenko¹, K.Ye. Bogatska¹, O.V. Bratus²

¹SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Chair of Intermediate Level Therapy and Endocrinology ²Diagnostic center LLC «Pharmacies of Medical Academy»

The article presents the results of a clinical study of 30 patients at the age of 19–50 with documented mild community-acquired pneumonia who were in outpatient treatment. It shows clinical laboratory and bacteriological efficacy of oral azithromycin, the drug of macrolide group. The results of clinical study confirm the adequacy of azithromycin dosing regimen - 500 mg 1 time per day during 3 days in patients with mild community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, macrolide group, azithromycin, drug Hemomycin[®]