

Ashok Mahashur, India

Амбулаторне ведення пацієнтів з інфекціями нижніх дихальних шляхів: фокус на кларитроміцин

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) є 3-ю та 4-ю за частотою причинами загальної смертності, при цьому вони поступаються лише ішемічній хворобі серця та цереброваскулярним захворюванням [1]. До ІНДШ належить ціла низка таких патологічних станів, як гострий бронхіт, пневмонія, загострення ХОЗЛ та бронхоектатичної хвороби. Повідомляється, що середньорічна захворюваність на пневмонію становить 24,8 випадку на 10 тис дорослої світової популяції [2]. Найчастішою причиною смерті внаслідок ІНДШ є пневмококова пневмонія. Нерідко ІНДШ виникають у дітей віком до 5 років, що зумовлює високу смертність у цій віковій групі [1].

Негоспітальна пневмонія (НП) та загострення ХОЗЛ – два найчастіші стани з низки ІНДШ в амбулаторних пацієнтів. Щорічна захворюваність на НП становить 5-11 осіб на 1 тис населення всіх вікових груп, при цьому показник прямо корелює зі збільшенням віку [3]. Також НП є найчастішою причиною смерті від інфекційних захворювань не тільки в економічно розвинених країнах [4], але й у країнах із середнім та низьким рівнем доходів [5]. НП потребує величезних фінансових витрат. Наприклад, у США медичні витрати перевищують 10 млрд доларів щороку [3, 6]. Смертність від НП прямо корелює з тяжкістю захворювання. Рівень смертності в амбулаторних пацієнтів становить <5%, у госпіталізованих – 10%, а в тих, хто перебуває в реанімаційному відділенні, – >30%. Куріння, коморбідні хронічні захворювання і тривале перебування в лікарні асоційовані зі зростанням ризику смерті [8].

У рутинній клінічній практиці складно диференціювати різні захворювання без проведення додаткових досліджень, оскільки певні патологічні стани можуть мати схожу клінічну картину [11]. У таблиці 1 наведені основні характеристики різних типів ІНДШ.

НП: етіологія та прояви захворювання

На основі огляду пацієнта, даних клінічного обстеження, особливостей збудників і перебігу захворювання НП диференціюють на типову й атипову. Перебіг типової та атипової пневмонії дещо відрізняється [10]. У разі типової пневмонії розвивається гостра лихоманка, озноб, плевральний біль у грудній клітці та продуктивний кашель, у той час як атипова пневмонія супроводжується міалгіями, лихоманкою без ознобу, головним болем і непродуктивним кашлем [12].

До збудників типової пневмонії належать *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* [12]. Збудниками атипової пневмонії є *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* [10,13]. *S. Pneumoniae* є збудником НП у більшості випадків. У США впродовж довгого часу пневмокок

вважався найчастішим бактеріальним збудником цього захворювання, проте зараз його виявляють лише в 15-45% пацієнтів [14]. Інші патогени, у тому числі респіраторні віруси, набувають все більшого значення як збудники НП [12]. Симптоми при легіонельозній інфекції схожі з такими в разі бактеріальної НП, але при цьому утворюється дуже мала кількість мокротиння. У пацієнтів можуть виникати гастроінтестинальні симптоми, а також головний біль, сплутаність свідомості, кровохаркання, задишка, міалгії та артралгії [10]. Пацієнти з імунодефіцитами, зі шкідливими звичками (насамперед ті, хто палить), хворі похилого віку є більш сприйнятливими до тяжких легіонельозних інфекцій [13]. Основними симптомами в разі інфекції *M. pneumoniae* є лихоманка, кашель, біль у горлі та риніт. Бульозний мірингіт є хоч і нечастою, але специфічною ознакою цього захворювання. НП, яка спричинена *S. pneumoniae*, може супроводжуватися болем у горлі, непродуктивним кашлем, захриплістю голосу, фарингітом і хрипами в легенях [10]. Для атипових інфекцій є характерним залучення позалегенових органів, що може полегшити встановлення діагнозу [13]. У більшості випадків базою для визначення діагнозу НП є анамнез захворювання та результати фізикального огляду [13]. Рентгенологічна візуалізація, лабораторне дослідження – важливі методи для підтвердження діагнозу [10].

Променева діагностика НП

Рентгенологічне обстеження грудної клітки широко використовується для діагностики НП. В осіб із підозрою на НП необхідно провести рентгенографію у задньо-передній і бокових проекціях. Зазвичай при рентгенологічному дослідженні пацієнтів із бактеріальними пневмоніями наявна сегментарна чи лобарна консолідація легеневої тканини [20]. У разі НП, яка спричинена *S. pneumoniae*, може виявлятися одностороннє сегментарне плямисте затемнення [10]. У пацієнтів з атиповою пневмонією під час рентгенографії часто виявляють локалізовану чи дифузну плямисту інфільтрацію або затемнення по типу матового скла [12]. Невідповідність

змін на рентгенограмі наявним клінічним симптомам вимагає скорегувати пошук у бік атипової пневмонії [10].

Лабораторні дослідження у разі підозри на НП

Типова пневмонія супроводжується лейкоцитозом, зростанням швидкості осідання еритроцитів та підвищенням рівня С-реактивного білка. При атиповій пневмонії ці показники можуть залишатися в межах нормальних чи дещо підвищуватися [12].

Культуральне дослідження мокротиння є порівняно малочутливим, з обмеженою чутливістю щодо діагностики пневмококової пневмонії. Діагностична чутливість варіює від 29 до 94%. З іншого боку, під час культивування назофарингеального вмісту можна отримати хибно-позитивні результати [21]. При дослідженні мокротиння пацієнтів з атиповими пневмоніями патогени часто відсутні, проте можуть виявлятися лейкоцити [10].

У клінічній практиці користь бактеріологічного дослідження крові та плевральної рідини є обмеженою. Відповідно до рекомендацій NICE мікробіологічні тести не мають рутинно використовуватися в пацієнтів із нетяжкою НП [21].

Інші методи обстеження

Такі додаткові методи обстеження, як серологічні тести, імуноферментний аналіз, реакція зв'язування комплементу, полімеразна ланцюгова реакція та виявлення антигенів, можуть застосовуватися в деяких пацієнтів, насамперед якщо вони не відповідають на антибактеріальну терапію [23]. Тест на визначення антигенів *S. pneumoniae* в сечі доцільний для підтвердження пневмококової етіології пневмонії [24, 25].

Менеджмент пацієнтів із НП

Раннє виявлення пацієнтів високого ризику є важливим для запобігання розвитку ускладнень. Для цього застосовують прогностичну шкалу «CURB-65» (порушення свідомості, підвищення рівня азоту сечовини, зростання частоти дихання, зниження артеріального тиску, вік пацієнта >65 років). Ступінь тяжкості хвороби можна оцінити також за допомогою шкали індексу тяжкості пневмонії (PSI – pneumonia severity index) та шкали SMART-COP [30].

Головною метою лікування НП є ерадикація збудника захворювання, покращання стану пацієнта і зменшення ризику повторної госпіталізації та інфікування. Незважаючи на значні можливості методів обстежень, у більшості пацієнтів етіологія НП залишається невиявленою [17]. Через це лікування НП часто призначається емпірично [31].

Пацієнтам із НП потрібно призначати антибіотики широкого спектру, ефективні щодо типових і атипових збудників [31]. З цих позицій у лікуванні НП успішно використовуються макроліди.

У декількох дослідженнях макроліди продемонстрували свою ефективність

у терапії багатьох ІНДШ, у тому числі гострого бронхіту, загострень ХОЗЛ та НП [32].

Роль макролідів у лікуванні НП

У терапії респіраторних інфекцій макроліди мають певні переваги. Ці препарати добре проникають у тканини, проявляють протизапальні властивості, впливають на імунну систему та можуть зменшувати запальну відповідь [33]. Ефективність використання кларитроміцину було доведено в лікуванні госпіталізованих пацієнтів із НП [32].

Кларитроміцин має широкий спектр антибактеріальної активності, покращені фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості та кращу переносимість, ніж еритроміцин. Концентрація препарату в тканинах у 2-20, а в альвеолярних макрофагах у 400 разів вища, ніж така в сироватці крові [33].

Bonvehі та співавт. у проспективному рандомізованому дослідженні порівнювали ефективність і безпеку кларитроміцину та амоксициліну / клавуланової кислоти у 327 хворих на НП. Вивчалися рівні резистентності збудників захворювання до пеніцилінів і макролідів. Пацієнти, поділені на 2 групи, отримували кларитроміцин у дозі 500 мг або амоксицилін / клавуланову кислоту 875/125 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. Клінічне вилікування (92 проти 91% відповідно) та загальна бактеріальна ерадикація (91 проти 93% відповідно) були подібними в обох групах [34].

Деякі пацієнти з НП потребують комбінованого лікування антимікробними препаратами. У наступному дослідженні вивчалася ефективність комбінації β-лактама з макролідом проти монотерапії фторхінолоном у терапії пацієнтів із НП. Результати цього дослідження виявили більшу ефективність комбінованої терапії в лікуванні тяжких випадків захворювання. Серед пацієнтів із менш тяжкими формами НП кількість летальних вислідів була зіставною в обох групах [35].

При призначенні емпіричного лікування НП в амбулаторних умовах перевага до сьогодні віддається амоксициліну. Макроліди, перш за все кларитроміцин, рекомендовані у хворих із гіперчутливістю до пеніцилінів. У пацієнтів із супутніми захворюваннями перевага віддається таким комбінаціям, як фторхінолон/β-лактама + макролід або амоксицилін-клавуланат [36]. В умовах амбулаторного лікування НП кларитроміцин призначають у дозі 500 мг 2 рази на добу.

Макроліди в лікуванні ХОЗЛ

ХОЗЛ – хронічне захворювання, причому приєднання інфекції в період загострення може додатково підвищити запальну відповідь та спричинити загострення [37]. Макроліди (кларитроміцин/азитроміцин) є одними з препаратів вибору, які використовуються в терапії неускладненого ХОЗЛ [38].

Кларитроміцин вважається одним із стандартних антибіотиків у лікуванні загострення ХОЗЛ [39, 40]. Препарат призначається в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. У разі необхідності його можна комбінувати з амоксициліном або цефуроксиму аксетилом [41].

У дослідженні MOSAIC фторхінолон моксифлоксацин порівнювався зі стандартною терапією в лікуванні загострень ХОЗЛ. Кларитроміцин розглядався

Продовження на стор. 26.

Захворювання	Критерії
ІНДШ	Гостре захворювання, яке триває ≤3 тиж; основним симптомом є переважно кашель з як мінімум 1 із таких симптомів, як мокротиння, задишка, хрипи, біль чи дискомфорт у грудях, без іншого пояснення стану пацієнта
Гострий бронхіт	Гостре захворювання, яке супроводжується такими симптомами, як кашель (з/без мокротиння) та інші симптоми, характерні для ІНДШ, за відсутності іншого пояснення
НП	Гостре захворювання, яке супроводжується кашлем та не менш ніж 1 із нових локальних легенових симптомів, лихоманкою впродовж більш як 4 днів чи задишкою/тахіпноє без інших можливих причин (підозра на пневмонію: наявність наведених клінічних ознак; остаточний діагноз пневмонії: клінічні ознаки + рентгенологічні дані)
Загострення ХОЗЛ	Раптове зростання симптомів у пацієнта з ХОЗЛ, яке перевищує звичні коливання симптомів та потребує додаткового втручання
Загострення бронхоектатичної хвороби	Зростання тяжкості симптомів у пацієнта з бронхоектатичною хворобою, яке потребує додаткового втручання

Ashok Mahashur, India

Амбулаторне ведення пацієнтів з інфекціями нижніх дихальних шляхів: фокус на кларитроміцин

Продовження. Початок на стор. 25.

як один із стандартних антимікробних засобів (поряд з амоксициліну/клавуланатом). При цьому кларитроміцин не поступався за ефективністю моксифлоксацину [40]. Разом із тим було показано, що використання амоксициліну/клавуланату асоціюється зі зростанням ризику розвитку діареї чи інших загальних побічних ефектів [42].

Глобальні рекомендації щодо використання антимікробних препаратів у лікуванні пневмонії та загострення ХОЗЛ

Згідно з рекомендаціями Американської спілки інфекційних захворювань (IDSA, Infectious Diseases Society of America/

American Thoracic Society Consensus guidelines), макроліди є препаратами вибору (рівень 1 рекомендацій) для попередньо здорових дорослих пацієнтів, які лікують НП в амбулаторних умовах і не мають факторів ризику розвитку резистентності *S. pneumoniae*. За наявності супутніх захворювань чи можливості присутності резистентного *S. pneumoniae* призначають респіраторні фторхінолони (моксифлоксацин, геміфлоксацин або левофлоксацин) чи комбінацію β-лактама з макролідом або амоксициліну/клавуланатом [43].

Відповідно до рекомендацій NICE у разі нетяжких НП перевага віддається амоксициліну. Макроліди чи тетрациклін рекомендують використовувати при алергії на пеніцилін або нещодавньому епізоду використання зазначеного

антибіотика. Для пацієнтів із середньо-тяжкою НП рекомендується подвійна терапія за допомогою амоксициліну та макроліду (кларитроміцину). Подібним чином пацієнтам із тяжкою пневмонією рекомендується подвійна терапія β-лактамом та макролідом.

Переваги кларитроміцину

На відміну від таких препаратів, як β-лактами чи фторхінолон, макроліди запобігають вивільненню прозапальних білкових токсинів та утворенню адгезії бактерій і формуванню біоплівки (структур, які захищають патогени від антибіотиків) [33, 51]. Ці властивості забезпечують зменшення запальної відповіді [33]. Макроліди також зменшують експресію молекул адгезії, що може бути корисним для зменшення запального процесу в дихальних шляхах [50]. Важливою особливістю кларитроміцину є стимуляція руху війок, покращання мукоциліарного кліренсу, пригнічення хемотаксису патогенів у дихальних шляхах і супресія продукції та виділення слизу. Захист респіраторного війкового епітелію та зниження прозапальної активності епітеліальних клітин є також перевагами кларитроміцину. У пацієнтів із хронічними захворюваннями дихальних шляхів кларитроміцин може стимулювати апоптоз лімфоцитів у легенях [33]. Кларитроміцин інгібує пневмолізін – важливий фактор вірулентності *S. pneumoniae*, який сприяє позалегеневому поширенню цього збудника [49].

Висновки

ІНДШ – це дуже актуальна і поширена в рутинній клінічній практиці проблема. Антимікробна терапія є основним компонентом у лікуванні цієї групи захворювань. Часто важко діагностувати та диференціювати атипову й типову інфекцію. Результати клінічного обстеження та дані рентгенограми можуть допомогти запідозрити атипову інфекцію. Підтвердити її наявність у більшості випадків доволі складно, що пов'язано з особливостями збудника захворювання, обмеженими можливостями проведення складних лабораторних методів обстеження та їхньою вартістю. Через це лікар дуже часто вимушений призначити емпіричну антибактеріальну терапію. Зі зростанням резистентності до антибіотиків призначення емпіричного лікування стає ще важчим.

Макроліди продемонстрували свою ефективність у лікуванні пацієнтів з ІНДШ, НП і загостреннями ХОЗЛ. Кларитроміцин має покращені фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, забезпечує високу концентрацію препарату в тканинах. Окрім первинної антибактеріальної дії, кларитроміцин проявляє імуномодельючі та протизапальні властивості. Ураховуючи це, його можна вважати оптимальним антимікробним агентом для емпіричного лікування пацієнтів з ІНДШ. Іноді, особливо в разі тяжкого перебігу захворювання, є доцільним застосувати комбіновану терапію, а саме комбінацію макроліда та β-лактама.

Список літератури знаходиться в редакції.

A. Mahashur, Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin // Lung India. 2018 Mar-Apr; 35(2): 143-149.

Реферативний переклад з англ. Валерія Палька



Широка антимікробна активність
Кислотостійкість
Швидка та повна абсорбція
Значний розподіл у тканинах (накопичення в легеневій тканині)
Вища біодоступність, ніж в еритроміцину та азитроміцину
Висока активність щодо патогенів атипової пневмонії (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella species</i>)
Сприятливий профіль безпеки
Протизапальні властивості
Імунологічні переваги

УКРАЇНСЬКО-ПОЛЬСЬКИЙ КОНГРЕС
«ІНОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ» 2019
KONGRES UKRAJNYŃSKI POLESI «INNOWACYJNE TECHNOLOGIE W OTORINOLARINGOLOGII»

УКРАЇНСЬКО – ПОЛЬСЬКИЙ КОНГРЕС
«ІНОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ»
5 квітня 2019 р., Київ, Хол Чемпіонів НСК Олімпійський

ЧОМУ ДОЦІЛЬНО ВЗЯТИ УЧАСТЬ У ПОДІЇ?

<p>ВПЕРШЕ</p> <p>Основні напрямки:</p> <p>Отологія, ринологія, ендоскопічна хірургія, ларингологія, хірургія основи черепа, онкологія. В програмі майстер-клас від президента Європейської асоціації хірургії основи черепа Казіміра Немчика.</p>	<p>ВПЕРШЕ</p> <p>Новий формат проведення</p> <p>інтелектуальні батли, практичні воркшопи та живе спілкування з гуру оториноларингології світового рівня</p>	<p>ВПЕРШЕ</p> <p>Понад 700 делегатів</p> <p>з різних країн зберуться у Києві щоб оволодіти інноваційними методиками діагностики та лікування захворювань в ЛОР-практиці</p>
--	--	--

Професор
Олександр Науменко,
Президент Конгресу (Україна)

Від імені організаційного комітету 1-го Українського польського конгресу, ми з великим задоволенням запрошуємо Вас до Києва 5 квітня 2019 р. Ця зустріч є головним досягненням доброї та тривалої співпраці між спеціалістами ЛОР з України і Польщі та сусідніх країн.

У нас вже є підтвердження участі видатних українських, польських та іноземних науковців з багатьох університетських центрів. Це забезпечить високий рівень наукових лекцій.

Програма Конгресу включатиме найважливіші теми, присвячені практичній медицині.

Окрім наукової програми, оргкомітет планує надати привабливу програму дозвілля в красивому та історичному місті.

Професор
Казімір Немчик,
віце-президент Конгресу (Польща)

Програма Конгресу включатиме найважливіші теми, присвячені практичній медицині.

Окрім наукової програми, оргкомітет планує надати привабливу програму дозвілля в красивому та історичному місті.

Ми сподіваємося, що час, проведений разом у Києві, залишиться в пам'яті!
Більш детальна інформація на сайті заходу: www.lor.org.ua

АНОНС

4-5 КВІТНЯ

Актуальні інфекційні захворювання

в практиці сімейного лікаря

2019

Місце проведення: м. Київ, вул. Госпітальна, 18, актовий зал Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МОЗ України

Програма конференції:

- Особливості клінічних проявів, перебігу, діагностики, лікування, профілактики при:
 - вірусних та бактеріальних інфекціях;
 - гострих, хронічних вірусних гепатитах;
 - інфекційних захворюваннях шлунково-кишкового тракту;
 - геморагічних лихоманках;
 - рідкісних та нових інфекцій, у тому числі й тих, що завозяться;
 - особливо небезпечних інфекціях.
- Синдроми та симптоми інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря.
- Антибактеріальні, протівірусні препарати.
- Імунопрофілактичні засоби.
- Внутрішньолікарняні інфекції.
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим у мирний та воєнний час.

Контакти
З науково-організаційних питань: професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Української військово-медичної академії, д. мед. н. Володимир Іванович Трихліб – тел. (067) 500-42-76; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

Організатор: Павло Сергійович Карпінський – тел. (098) 210-91-02; e-mail: pavel89karpinskiy@gmail.com

КЛАБАКС ОД

- Препарат проявляє високу активність *in vitro* відносно широкого спектра аеробних та анаеробних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів.*
- Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) кларитроміцину зазвичай вдвічі нижчі за МПК еритроміцину*
- Кларитроміцин *in vitro* високоефективний стосовно *Legionella pneumophila* і *Mycoplasma pneumoniae**
- Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину*

Не є рекламою.

Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Увага! Є протипоказання. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату!



КЛАБАКС ОД
Таблетки пролонгованої дії, вкриті оболонкою

Кларитроміцин

Препарат приймається один раз на день

500 мг

SUN PHARMA

5 таблеток

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ*
для медичного застосування препарату Клабакс ОД

Клабакс ОД. Реєстраційне посвідчення – 01.09.2016 № 919 Реєстраційне посвідчення №UA/2237/02/01.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами. Інфекції нижніх дихальних шляхів (bronхіт, пневмонія). Інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт). **Побічні реакції.** Побічні реакції. Найчастішими та найпоширенішими побічними реакціями при лікуванні кларитроміцином дорослих та дітей є біль у животі, діарея, нудота, блювання та спотворення смаку. Ці побічні реакції зазвичай незначно виражені та узгоджуються із відомим профілем безпеки макролідних антибіотиків. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 5 таблеток у блистері; по 1 блистеру у картонній коробці. **Повна інформація про лікарський засіб – в інструкції для медичного застосування.**

Виробник: Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед// Sun Pharmaceutical Industries Limited. **Імпортер:** ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна» (група компаній «САН ФАРМА»). Україна, м. Київ, Харківське шосе, 175, тел.: (044) 371-77-21.

* Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату Клабакс ОД

