



ТАБЛИЦА № 500-МТ №2



пиль-ножи по 500 кг № 5, № 7

1000



www.elsevier.com/locate/jbiotec

Таблетки 250 мг № 14, 500 мг № 14

[illegible]

Journal of Interpersonal Violence 26(12), doi:10.1177/0886260511419111



Адекватна терапія гострого тонзиліту

Біль у горлі є надзвичайно розповсюдженою причиною частих звернень пацієнтів до сімейних лікарів та вузьких спеціалістів і приводом для самолікування. Цей симптом домінує при гострих інфекційних захворюваннях ЛОР-органів (фарингіт, тонзиліт, тонзилофарингіт), а також супроводжує неспецифічні інфекції верхніх дихальних шляхів. При цьому в багатьох країнах світу для лікування болю в горлі безконтрольно застосовуються антибіотики (АБ), хоча вважається, що бактеріальна етіологія гострого тонзилофарингіту в дорослих виявляється тільки в 5-15%, а в дітей – у 20-30% випадків. Однак встановити етіологічно правильний діагноз тільки на основі клінічних проявів на початковому етапі захворювання та за відсутності стандартів застосування того чи іншого препарату досить складно. Окрім того, більшість препаратів для лікування болю в горлі є безрецептурними, що дає змогу пацієнтам приймати їх на власний розсуд. Тому фахові дискусії щодо лікування гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів мали місце і під час науково-практичної конференції «Терапевтичні читання 2017: досягнення та перспективи», що відбулася 15-16 березня у Вінниці.



Власний погляд на сучасні можливості удосконалення терапії гострого тонзиліту презентував завідувач кафедри ЛОР-захворювань Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Василь Васильович Кішук.

— Актуальність проблеми гострого болю в горлі визначена тим, що багато хвороб верхніх дихальних шляхів проявляються насамперед цим симптомом;

кожна доросла людина в середньому 2-3 рази на рік відчуває такий біль, а в дітей із приводу тонзиліту та фарингіту припадає 6% візитів до педіатрів і сімейних лікарів. Даний симптом має місце при гострому фарингіті, тонзиліті та тонзилофарингіті. При цьому слід розрізняти прояви фарингіту (гіперемія тільки задньої стінки глотки), тонзилофарингіту (гіперемія та інфільтрація країв зіву, піднебінних мигдаликів та дужок) і тонзиліту (гіперемія та інфільтрація суто піднебінних мигдаликів). Відрізнити прояви гострого фарингіту допомагає симптом «пустого ковтка», коли хворий відчуває більш сильний біль при ковтанні слюни і менший – при ковтанні рідини, а при гострому тонзиліті – навпаки.

Етіологія гострого фарингіту в 70-95% випадків є вірусною (аденовірус, віруси грипу А і В, парагрипу, герпесу, ентеровіруси включно з вірусом Коксаки та ін.). Бактерії спричиняють запалення ротоглотки в 15-30% випадків, більшість з яких викликана β-гемолітичними стрептококами групи А (БГСА) та *S. pyogenes* (15-36%), а решта – стрептококами груп С, G, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *C. haemolyticum* (≤1%), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* і різними атипovими бактеріями (Linder et al., 2005). Роль вірусів у даному випадку полягає в порушенні ними мукоциліарного кліренсу, що спричиняє колонізацію дихальних шляхів бактеріальною флорою.

При гострому тонзиліті й тонзилофарингіті, що викликані БГСА та іншими бактеріальними патогенами, показана системна антибактеріальна терапія (АБТ), метою якої є:

- мікробіологічна ерадикація;
- попередження розповсюдження інфекції (уже через 24 години від початку АБТ дитина може відвідувати дитячий колектив);
- швидке усунення симптоматики (приблизно за 16 годин від початку АБТ);
- профілактика ускладнень: ранніх (пері- або паратонзиллярні абсцеси) та пізніх (ревматизм, гломерулонефрит).

Чому системна АБТ пеніцилінами в багатьох випадках буває неефективною? Причинами є:

- низька комплаєнтність 10-денних курсів терапії пеніцилінами;
- руйнування пеніцилінів β-лактамазами, що утворюються ко-патогенами порожнини рота (*S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae* та ін.);
- внутрішньоклітинна локалізація БГСА;
- атипovі збудники.

Слід зазначити, що хоча БГСА вважаються позаклітинними патогенами, вони можуть потрапляти всередину епітеліальних клітин у пацієнтів із хронічним тонзилітом; запальний процес у них супроводжується незавершеним фагоцитозом, що зумовлює тривалу персистенцію та розмноження мікроорганізмів безпосередньо у фагоцитах.

Відповідно, шляхами подолання недостатньої ефективності АБТ є терапія коротким курсом (наприклад, макроліди 5-7 днів); призначення препаратів, що не руйнуються β-лактамазами (цефалоспорины I-III поколінь, макроліди, лінкозаміди та ін.) і добре проникають усередину клітин (макроліди).

Ще однією надзвичайно важливою причиною невдачі АБТ є формування біоплівки. Як відомо, біоплівка – це сукупність бактеріальних клітин, що оточені позаклітинним полісахаридним матриксом. Останній виконує захисну

функцію і часто стає причиною стійкості мікроорганізмів до β-лактамних АБ; резистентність у даному випадку зростає в 100-1000 разів. Спонтанно перериваючись, біоплівки виділяють вільні мікробні клітини, які спричиняють маніфестацію клінічної картини у вигляді рецидиву або загострення з формуванням нових біоплівок. Окрім того, у хронічних вогнищах інфекції бактерії перебувають у стані відносного анабіозу і тому помітно менш чутливі до дії тих АБ, які впливають лише на активні бактеріальні клітини.

Відповідно, стратегія лікування гострого тонзиліту повинна бути скерована на ерадикацію мікробних патогенів як внутрішньоклітинної локалізації, так і в складі біоплівок.

На сьогоднішній день потрібні властивості мають АБ із групи макролідів. При цьому клінічно значущу активність проти грамнегативної флори проявляють тільки два представники цієї групи: азитроміцин та кларитроміцин. Кларитроміцин проявляє антимікробну активність як щодо БГСА, так і стосовно внутрішньоклітинних та атипovих збудників. При цьому чутливість збудників до кларитроміцину понад 10 років залишається стабільно високою (Kozlov R.S. et al., 2010). Окрім того, кларитроміцин має виражену протизапальну та імуномодуючу дію та унікальну здатність до руйнування структури біоплівок (Крюков А.І. і співавт., 2010).

Механізм дії кларитроміцину на біоплівку полягає в здатності пошкоджувати її матрикс, збільшуючи тим самим проникність (у тому числі для інших АБ) та в пригніченні адгезії бактерій до слизової оболонки дихальних шляхів.

У щоденній клінічній практиці в багатьох країнах світу і в Україні успішно застосовуються АБ групи макролідів Фромілід та Фромілід уно (KRKA, Словенія), які мають високу ефективність, велику доказову базу та сприятливий профіль безпеки:

- ефективність та безпечність Фроміліду підтверджені клінічними випробуваннями за участю майже 11 тис. пацієнтів;
- ефективність та безпечність Фроміліду уно підтверджені клінічними випробуваннями за участю майже 9 тис. пацієнтів у 14 країнах світу.

Фромілід уно має власну, захищену патентом лікарську форму пролонгованої дії (European Patent Office, 2015), яка характеризується покращеним фармакологічним профілем стосовно мікробних патогенів, що викликають гнійно-запальні захворювання ЛОР-органів.

Пролонговане вивільнення кларитроміцину сприяє більш тривалому підтриманню концентрації його в плазмі, що є принципово важливим для макролідів, позаяк їх ефект значною мірою визначається тривалістю переваги сироваткової концентрації над значенням МПК (мінімальної пригнічувальної концентрації). Це дозволяє застосовувати Фромілід уно з інтервалом у 24 години, що значно підвищує його комплаєнтність; як відомо, дотримання пацієнтами лікарських рекомендацій при інших рівних умовах визначається кратністю прийому призначених препаратів.

За рахунок пролонгованої дії Фромілід уно створює високу терапевтичну концентрацію не тільки в плазмі, а й у вогнищі запалення, що має велике клінічне значення.

Фромілід метаболізується в печінці з утворенням шонайменше 7 метаболітів, найбільш важливим з яких є 14-гідроксикларитроміцин. При першому пасажі через печінку близько 25% кларитроміцину метаболізується в дану речовину, яка має власну антимікробну дію *in vivo*; цей ефект є особливо актуальним щодо *H. influenzae*. Таким чином, АБ та його активний метаболіт чинять синергічну бактеріцидну дію на основні мікробні патогени, що викликають гнійно-запальні захворювання ЛОР-органів.

Окрім цього, Фромілід уно проявляє постантибіотичний ефект щодо багатьох штамів *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (включно з пеніцилінрезистентними),

M. catarrhalis, *H. Influenzae*, котрий може тривати від 2 до 10 годин.

Унікальність кларитроміцину з пролонгованою дією (Фромілід уно) полягає і в тому, що він має низку неантибіотичних ефектів, серед яких найбільш вивченими та доведеними в клінічних умовах є протизапальний та імуномодуючий. Ці ефекти реалізуються шляхом:

- пригнічення синтезу та секреції прозапальних цитокінів (інтерлейкін-8, 6, 2, фактор некрозу пухлини та ін.);
- підвищення продукції кортикостероїдів;
- пригнічення еозинофільного запалення, хемотаксису нейтрофілів у вогнище та їх адгезії;
- підвищення ефективності фагоцитозу;
- покращення мукоциліарного кліренсу.

Клінічним проявом реалізації власного протизапального та імуномодуючого ефектів кларитроміцину є зменшення набряку та відчуття болю (MacLeod C.M. et al., 2001). При цьому біль у горлі зменшується вже на третій день терапії кларитроміцином із пролонгованою дією (Фромілід уно), на відміну від терапії іншими АБ (Timchuk L.E. et al., 2011).

Фромілід уно створює достовірно високу концентрацію у вогнищі інфекції; доведено, що в мигдаликах терапевтична концентрація препарату майже в 4 рази вища, ніж у плазмі (Fraschini F. et al., 1993; Timchuk L.E. et al., 2011).

За даними відкритого 10-денного неконтрольованого проспективного дослідження, що включало 150 пацієнтів з гострим тонзилофарингітом, гострим синуситом і гострим середнім отитом, доведено високу клінічну й антимікробну ефективність та безпеку 7-денного курсу лікування Фромілідом уно в порівнянні з іншими АБ. Мікробна ерадикація спостерігалася в 91% хворих на ГТ (n=49), які отримували дозу 500 мг/добу, та у 88% хворих на гострий синусит (n=49) і середній отит (n=48), які отримували 1000 мг/добу. У 99% пацієнтів спостерігалася клінічне одужання або значне покращення в результаті лікування препаратом Фромілід уно (Timchuk L.E. et al., 2011).

Дозування кларитроміцину з пролонгованою дією (Фромілід уно) при лікуванні гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів необхідно корегувати, враховуючи вид та чутливість збудника, локалізації вогнища та важкості перебігу інфекції, а також реакції хворого на лікування.

Дорослим та дітям старше 12 років переважно призначають 500 мг/добу (1 таблетка) при інфекціях з легким і помірно важким перебігом. Для лікування синуситу, інфекцій з підозрою на *H. Influenzae* та важких інфекцій добова доза препарату становить 1000 мг.

Дозування препарату для дітей до 12 років залежить від маси тіла і становить 15 мг/кг на добу з розрахунку на 2 прийоми (7,5 мг). Для дітей препарат випускається у формі гранул для приготування суспензії, 5 мл якої містить 125 або 250 мг кларитроміцину. Важливим є те, що суспензію Фроміліду діти можуть вживати незалежно від прийому їжі, що є дуже важливим для хворої дитини, яка зазвичай від їжі відмовляється. Після вживання разової дози суспензії рекомендовано запити водою. Завдяки таким особливостям прийому, а також беручи до уваги приємний смак, зрозуміле дозування та специфічну форму випуску (гранули для приготування суспензії), препарат користується популярністю серед батьків хворих дітей.

Рекомендована тривалість курсу лікування становить 6-14 днів залежно від важкості перебігу та локалізації інфекційного процесу.

Загалом від моменту затвердження препаратів Фромілід та Фромілід уно за період 1997-2014 рр. ними скористалися понад 40 млн пацієнтів.

Отже, з вищевикладеного можна зробити такі висновки:

1. Гострий тонзиліт – найбільш розповсюджене захворювання в амбулаторній практиці ЛОР-лікаря.
2. Оптимізація терапії гострого тонзиліту досягається призначенням Фроміліду уно, який є АБ з топічною дією і поєднанням протизапального та імуномодуючого ефектів.
3. Основним принципом вибору АБ залишається принцип доказової медицини в поєднанні з власним досвідом лікаря.
4. Згідно з вимогами щодо сучасного протимікробного засобу та з урахуванням позицій доказової медицини нова лікарська форма з пролонгованим вивільненням кларитроміцину (Фромілід уно) може вважатися оптимальним засобом для АБТ гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів та відкриває нові перспективи в удосконаленні клінічної практики при цій патології.
5. Зручний режим дозування, хороша переносимість та широкий профіль безпеки препарату Фромілід уно сприяють високому рівню комплаєнсу в пацієнтів.

Підготувала **Наталія Позднякова**