

УДК: 616-071.1;616-079;616-085;615.06

**Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

# Макроліди та алергія

**Ключові слова:** макроліди, азитроміцин, алергічні реакції, алергологічні тести.

Макролідні антибіотики є дивовижним класом препаратів, які поєднують у собі високу антибактеріальну активність, протизапальну, імуномодулювальну дію та добру переносимість з мінімальним спектром побічних явищ. Створені в середині минулого століття як альтернатива пеніцилінам, таблетовані еритроміцин та олеандоміцин швидко відвоювали передові позиції в амбулаторній практиці завдяки зручності застосування та високій ефективності проти більшості розповсюджених інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів. До середини 70-х років минулого століття ці антибіотики стали дійсно «народними», вони знаходились практично в кожній сімейній аптечці та були препаратами швидкої допомоги при перших ознаках респіраторних інфекцій.

Нажаль, у процесі застосування будь-якого антибактеріального препарату неминучим є поступове зниження його ефективності, яке пов'язане з формуванням та поширенням резистентності мікроорганізмів до антибіотика. Особливо цьому сприяє часте, не завжди виправдане, некоректне застосування препаратів у недостатній дозі або неповним курсом. Не уникали цієї участі і перші макроліди. У бактерій, які раніше були чутливими, сформувався кілька механізмів резистентності. Низка мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *H. pylori*, *B. fragilis*) модифікували мішень дії макролідів шляхом метилювання 23S-субодиниці рРНК або шляхом мутації цього домену, що перешкоджало з'єднанню антибіотика з рибосомою та нівелювало його дію [4, 5]. Інші (*S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*) виробили механізми активного виведення молекули препарату з мікробної клітини, так званий механізм ефлюксу. Треті (*Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp.) навчилися виробляти ферменти, які руйнують антибіотик (макролідфосфотрансферази, еритроміцинестерази) [4, 5].

Стійкість до макролідів почала поширюватись дуже швидко, що призвело до зменшення їх застосування і майже повного забуття у 80-ті роки минулого століття. Однак ще в 50-ті роки було відмічено, що зменшення застосування макролідів призводить до зниження резистентності до цих препаратів. Так, в одному зі шпиталей Лондона зниження споживання еритроміцину з 3,3 кг в 1958 р. до 0,3 кг в 1959 р. призвело до падіння резистентності *S. aureus* до нього з 18 до 3 % [4, 5].

На початку 90-х років завдяки синтезу нових макролідів з вищою активністю проти респіраторних патогенів, покращеними фармакокінетичними властивостями та меншою вираженістю токсичних, побічних ефектів інтерес до цієї групи антибіотиків зріс. Зараз ми спостерігаємо «ренесанс» макролідів.

За хімічною структурою залежно від числа атомів вуглецю в лактонному кільці макроліди розділяють на 14-членні, 15-членні та 16-членні. Крім того, 15-членні макроліди завдяки наявності атома азоту називають азалідами. Структурні особливості макролідів визначають особливості їх антибактеріальної активності, переносимості, здатності взаємодіяти з іншими ліками. За походженням розрізняють природні та напівсинтетичні препарати. Хронологія створення макролідів представлена в таблиці 1.

Рік	Природні	Рік	Напівсинтетичні
1952	Еритроміцин	1987	Рокситроміцин
1954	Олеандоміцин	1988	Азитроміцин
1955	Спіраміцин	1990	Кларитроміцин
1970	Джозаміцин	1993	Диритроміцин
1988	Мідекаміцин	2001	Телітроміцин

Враховуючи їх антибактеріальний спектр дії (табл. 2), з ними пов'язують великі успіхи в боротьбі з найпоширенішими інфекціями. Макроліди входять до стандартів лікування інфекцій дихальних шляхів, починаючи від синуситів, тонзилітів і закінчуючи загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та пневмонією, в поєднанні з іншими препаратами використовуються для лікування хелікобактерної інфекції, захворювань сечостатевої системи [4, 5].

Таблиця 2 Спектр антимікробної дії макролідів	
Грамположитивні бактерії	<i>S. pyogenes</i>
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>S. aureus</i> (крім метицилінрезистентних)
	<i>Corinebacterium diphtheriae</i>
Грамнегативні бактерії	<i>H. influenzae</i> (азитроміцин, кларитроміцин)
	<i>M. catarrhalis</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>H. pylori</i>
	<i>Listeria</i> spp.
	<i>T. pallidum</i>
Атипові збудники	<i>Legionella</i> spp.
	<i>Mycoplasma</i> spp.
	<i>Chlamydothila</i> spp.
<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp. та <i>Acinetobacter</i> spp. мають природну стійкість до макролідів	

У світі найчастіше призначають азитроміцин, кларитроміцин, спіраміцин, мідекаміцин, рокситроміцин, джозаміцин, еритроміцин, причому перші два препарати становлять понад 80 % споживання макролідів. І лікарі і пацієнти повною мірою відчули високу дієвість цих ліків [4, 5].

Прихильність лікарів до макролідів абсолютно виправдана, оскільки ефективність їх застосування при більшості розповсюджених інфекцій людини, як правило, коливається в межах 93–99 %. Найбільш ефективні вони при захворюваннях, які спричиняє *S. pneumoniae*. А це, як відомо, більша частина інфекцій верхніх (тонзиліти, синусити) та нижніх (негоспітальна пневмонія) дихальних шляхів.

Макроліди відіграють провідну роль у лікуванні патологічних станів, які зумовлені атиповою мікрофлорою. Практично лише вони та певною мірою «респіраторні» фторхінолони здатні пригнічувати мікоплазму, хламідії, леґіонели.

Клінічний перебіг пневмоній, які спричинені атипovими збудниками, коливається від легкого ступеня, якщо вони асоційовані з *M. pneumoniae*, до дуже тяжкого, якщо вони спричинені *L. pneumoniae*. В цих клінічних ситуаціях макроліди є базисними препаратами, які здатні

забезпечити позитивний результат при курації даного контингенту хворих [4, 5].

Крім антибактеріальної активності всі макроліди зумовлюють протизапальні, імуномодулювальні та муко-регулювальні ефекти, які були відкриті ще наприкінці минулого століття і зараз активно вивчаються.

Говорячи про макролідні антибіотики, слід пам'ятати як про ефекти, які властиві усьому класу (наприклад, їх активність проти атипової мікрофлори), так і про індивідуальні особливості деяких препаратів. У цьому аспекті найбільш цікавою є молекула азитроміцину. Дослідження протизапальних та імуномодулювальних властивостей азитроміцину були проведені ще на початку XXI століття [16, 17, 32, 36, 43] і охоплювали як експерименти *ex vivo*, так і клінічні дослідження.

В експерименті на здорових добровольцях та у хворих з пневмонією, які приймали азитроміцин у добовій дозі 500 мг протягом 3 діб, було продемонстровано унікальну двофазну дію препарату [16]. Перша фаза імуномодулювальної дії азитроміцину полягала в стимуляції деґрануляції нейтрофілів і посиленні окисного вибуху, що оптимізує захисні функції імунної системи і сприяє посиленню знищення бактерій. Друга фаза дії азитроміцину починалась з ерадикацією бактерій та супроводжувалась зменшенням продукції інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) і стимуляцією апоптозу нейтрофілів, що забезпечувало зменшення запальної реакції завдяки вивільненню протизапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ ) [12].

У пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували азитроміцин у дозі 500 мг на добу протягом 3 днів, відмічено аналогічні зміни певних імунологічних параметрів. Крім того, відмічались зменшення секреції фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), транзиторне підвищення концентрації нітритів та нітратів у сироватці крові і тенденція до посилення окисного вибуху, зниження числа циркулюючих лейкоцитів та концентрації гострофазових білків (СРБ, розчинного Е-селектину та лактоферину) [32]. Виявлені зміни імунологічних параметрів служать додатковим підтвердженням наявності в азитроміцину власної протизапальної активності.

Азитроміцин спричиняє зниження активності глутатіон-S-трансферази (на 25–40 %), що дає змогу припустити наявність у даного макроліду антиоксидантних властивостей [11].

Азитроміцин сприяє підтриманню цілісності епітеліального бар'єру дихальних шляхів у хворих з ХОЗЛ [8, 22]. Ця властивість препарату не пов'язана з його антимікробною активністю, а обумовлена підвищенням електричного опору бронхіального епітелію, що перешкоджає глибшій інвазії бактерій та поширенню інфекційного процесу [8, 22]. Подібний ефект не був виявлений у пеніциліну та еритроміцину [8].

При інфекціях, які спричинені *P. aeruginosa*, макроліди, в тому числі азитроміцин, руйнують та запобігають утворенню біоплівки, що захищає бактерії від впливу антибіотиків, за рахунок зниження в мембранах бактерій кількості алгінатів, гексози та полісахаридів. Завдяки цьому збільшується проникність мембран бактерій для антипсевдомонадних антибіотиків, бактерії стають доступними для фагоцитів [2, 3].

Азитроміцин може спричинювати пригнічення продукції факторів вірулентності у *P. aeruginosa*. Він здатен пригнічувати у синьогнійної палички міжклітинну сигнальну систему кворум-сенсингу (quorum sensing) – механізму, котрий стежить за щільністю клітин бактеріальної популяції і відповідає за контроль продукції багатьох позаклітинних факторів патогенності, що забезпечує бактеріям подолання захисних сил макроорганізму при інфекції [24, 27]. Внаслідок пригнічення кворум-сенсингу знижувалась продукція факторів вірулентності бактерій, крім того, погіршувалась відповідь мікроорганізмів на оксидативний стрес. Під впливом азитроміцину зменшувалась рухливість *P. aeruginosa*, що призводило до порушення формування біоплівки [27].

Клінічно вплив азитроміцину на *P. aeruginosa* використовують, призначаючи цей препарат у поєднанні з антибіотиками, які мають антисиньогнійну активність (тобраміцин, цефтазидим). При призначенні аміноглікозидів у поєднанні з макролідом хворим з госпітальною пневмонією вдалось відновити чутливість збудника до аміноглікозидів, що призвело до одужання 85,87 % пацієнтів проти 35,7 % у групі тих, хто не отримував макролід [15, 39].

Завдяки наявності, крім антибактеріальної активності проти більшості збудників респіраторних інфекцій, добре виражених протизапальних, імуномодулювальних, мукорегулювальних властивостей азитроміцин стає одним з найбільш затребуваних антибіотиків при інфекційному ураженні дихальних шляхів різного ступеня тяжкості. Якщо при лікуванні нетяжких інфекцій цей препарат з успіхом може використовуватись як засіб монотерапії, то в тяжких випадках, які потребують госпіталізації пацієнта, його необхідно поєднувати з бета-лактамами антибіотиками – захищеними амінопеніцилінами або цефалоспорином 2–3-ї генерації, що значно підвищує їх ефективність [21].

Макроліди – одна из найбезпечніших груп антибіотиків. Вони малотоксичні і зазвичай добре переносяться та дуже рідко спричиняють серйозні побічні реакції. Перші повідомлення про їх розвиток після перорального прийому макролідів з'явилися у 1953 році [4, 5]. Найчастіше небажані явища зумовлює еритроміцин – в 30–40 % випадків, гірше інших препаратів переноситься олеандоміцин.

При застосуванні макролідів можливі побічні реакції, які пов'язані з ураженням шлунково-кишкового тракту, печінки, нервової системи та органів чуття, серцево-судинної системи, алергічні реакції та суперінфекція, місцеві прояви, які виникають при внутрішньовенному введенні препаратів [4, 5]. Гіперчутливість до макролідних антибіотиків визначається дуже рідко, в межах від 0,01 % до 1 % випадків [26].

Аналіз розвитку алергічних реакцій (АР), проведений Е. Масу, Ж. Но Нгос (2011) протягом (4,5 ± 2,9) року шляхом спостереження за пацієнтами, які мали АР під час прийому антибіотиків, показав, що за цей період було прийнято в середньому (8,2 ± 10,5) курсу антибіотиків. Позитивні шкірні тести на пеніцилін були у 7,0 %,

на амоксицилін – у 0,2 % хворих. Найвищий рівень нових АР спостерігався у пацієнтів з негативними шкірними тестами на пеніциліни (2,9 %) та сульфаніламід (2,7 %). У жінок АР розвивались частіше (3,3 %), ніж у чоловіків (1,9 %). АР на цефалоспорино розвинулись у 1,2 % застосувань препаратів, рівень АР на макроліди коливався в межах від 1,8 % на тлі негативних шкірних тестів на пеніцилін до 4,2 % у разі позитивного тесту. Для фторхінолонів цей показник становив 1,2 та 2,3 % відповідно. Статистично значущої різниці у виникненні АР на цефалоспорино, макроліди, фторхінолони виявлено не було [28].

За даними А. Saha et al. (2012), які вивчали поширеність шкірних АР на лікарські препарати у осіб, що були госпіталізовані в дерматологічну клініку протягом року, частка азитроміцину становила 5,7 % серед чинників шкірних пошкоджень. Найчастіше АР спричиняли сульфаніламід (17,0 %), фіксовані комбінації фторхінолонів та нітроїмідазолів, анальгетики, антипіретики (по 11,3 %), бета-лактамі антибіотики (9,4 %). Загалом поширеність шкірних АР на медикаменти визначалась на рівні 2,05 на 1 000 звертань у клініку, при цьому у 18,9 % випадків пацієнти мали АР на лікарські препарати в минулому [35].

Клінічні прояви АР при застосуванні антибіотиків досить різноманітні (табл. 3). Найчастішими АР є ознаки ураження шкіри у вигляді генералізованої плямисто-папульозної висипки, яка схильна до поширення, злиття і з'являється протягом періоду від кількох днів до 3 тижнів після застосування препарату. Переважно локалізується на тулубі, але може поширюватись на кінцівки. Кропив'янка та ангіоневротичний набряк можуть бути зумовлені як реакцією, опосередкованою IgE, так і іншими механізмами [26, 33, 38].

Найтяжчим шкірним проявом АР є синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Синдром Стівенса–Джонсона починається з макулопапульозної висипки, яка перетворюється на були з виразковим ураженням слизових оболонок, кон'юнктивітом, лихоманкою, боєм у горлі та слабкістю [20]. Токсичний епідермальний некроліз є рідкісним ураженням, що подібне до синдрому Стівенса–Джонсона, але супроводжується масивним відшаруванням епідермісу від дерми з її оголенням [26].

Крім пошкодження шкіри АР супроводжуються пошкодженням інших органів та систем: дихальної (риніт, бронхоспазм), серцево-судинної (анафілактичний шок), кровотворної, печінки, нирок. До генералізованих поліорганичних уражень відносять медикаментозну висипку з еозинофілією та системним синдромом, сироваткову хворобу, індукований ліками системний червоний вовчак, васкуліт [26, 38].

При застосуванні макролідів АР зазвичай обмежуються шкірними проявами: плямисто-папульозною висипкою, кропив'янкою. У виняткових випадках можливі анафілактичні реакції, синдром Стівенса–Джонсона, медикаментозна висипка з еозинофілією та системним синдромом. Спостерігаються перехресні реакції до всіх макролідів [4, 5].

Таблиця 3

## Клінічні прояви АР на антибіотики [41]

Антибіотики	Клінічний прояв	Клінічні особливості
Пеніцилін – 3 %, амоксицилін, ампіцилін – 5 %, захищені амінопеніциліни – 2–3 %, карбепенеми – 1–5%, азтреонам – 2 %, цефалоспорини – 1–3 %, фторхінолони – 2–3 % сульфаніаміди – 1–10 %, рифампіцин – 1 %, стрептоміцин – 4–5 %, макроліди < 1 %	Плямисто-папульозна висипка (1 % госпіталізованих пацієнтів)	Дифузні дрібні плями та папули розвиваються через кілька днів прийому препарату
Всі групи антибіотиків Моксифлоксацин – 1:50 000, сульфаніаміди – 1–10 %, макроліди < 1 %	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк	Початок через кілька хвилин або годин після вживання антибіотика може призвести до анафілаксії, опосередкована IgE
Сульфаніаміди – 1–10 %, макроліди < 0,1 %	Синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз	Лихоманка, біль у горлі, слабкість, кон'юнктивіт, виразки слизових оболонок, відшарування епідермісу
Пеніцилін – дуже рідко, цефалоспорини – 1–8 %, сульфаніаміди < 1 %, ванкомицин, рифампіцин	Гематологічні прояви	Гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія
Сульфаніаміди, еритроміцин – 1:1 000, протитуберкульозні препарати – близько 1 %	Ураження печінки	Гепатити, холестатична жовтяниця
Пеніцилін – рідко, цефокситин – 3 %, цефтріаксон – 1 %, цефподоксім – 4 %, кларитроміцин – 4 %, ципрофлоксацин – 1 %, ванкомицин – 5 %, сульфонаміди – рідко	Ураження нирок	Інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит
Пеніциліни – 0,05 %, амінопеніциліни, карбапенеми, цефалоспорини, фторхінолони, ванкомицин – рідко	Анафілаксія	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, гастроінтестинальні симптоми, гіпотонія
Цефаклор – 0,1–0,5 %, сульфаніаміди	Сироваткова хвороба	Лихоманки, кропив'янка, артралгії
Сульфаніаміди	Васкуліти	Шкірний або вісцеральний васкуліт

Огляд повідомлень про АР на азитроміцин виявив менше десятка описів клінічних випадків синдрому Стівенса–Джонсона протягом останніх 20 років [7, 14, 40]. Частіше тяжкі АР на макроліди, в тому числі азитроміцин, спостерігають у педіатричній практиці [6, 10]. Найбільша кількість повідомлень про алергію на макролідні антибіотики стосується еритроміцину, для якого був доведений IgE-опосередкований механізм гіперчутливості, хоча клінічні прояви алергії на цей препарат у більшості випадків не мають класичної клінічної симптоматики. [7].

Діагностика АР на антибіотики, в тому числі макроліди, охоплює перш за все детальний збір анамнезу з отриманням якомога повнішого описання всіх призначень лікарських препаратів, які приймав пацієнт, із зазначенням дати початку прийому, форми препарату, дози та способу застосування. Слід зібрати інформацію про клінічні прояви АР, їх тривалість та зв'язок з вживанням препарату, як про ті, що виникли безпосередньо перед обстеженням, так і про ті, які були в минулому [26, 33].

Розпитуючи хворого, слід виявити фактори ризику АР на антибіотики, до яких належать молодий вік (до 50 років), жіноча стать, генетичний поліморфізм людського лейкоцитарного антигену (HLA-система), вірусні інфекції (ВІЛ, Епштейна–Барр-вірус), наявність

АР або atopії на будь-які інші речовини в анамнезі, часте або тривале застосування високих доз антибактеріальних препаратів, парентеральне (особливо внутрішньовенне) або місцеве застосування препаратів. АР можуть спричинити антибіотики з великою молекулярною масою або ті, що мають здатність зв'язуватись з білками крові, тканин і провокувати імунологічну відповідь [1, 30].

Для підтвердження АР на антибіотики, переважно IgE-опосередкованих реакцій негайного типу, одним з найпоширеніших та доступних методів є шкірні діагностичні тести: прик-тести та внутрішньошкірні введення алергенів [19, 26, 30, 34, 42]. Шкірні тести з використанням пластирів, які накладаються на спину пацієнта на 48 годин та містять не подразнювальну концентрацію потенційного алергену, дають змогу виявити шкірні АР уповільненого типу [9, 18, 38].

Виявлення специфічних до антибіотиків IgE є високовартісним, малодоступним дослідженням. До того ж цей метод має меншу чутливість та діагностичну цінність у порівнянні зі шкірними тестами [19, 26, 30]. Визначення підвищеного рівня гістаміну та тріптази дозволяє підтвердити гостру IgE-опосередковану АР, наприклад анафілаксію. Однак негативний результат не виключає гострої анафілактичної реакції [26, 41].

Загальний аналіз крові дає змогу виявити гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, еозинофілію, які розвиваються внаслідок цитотоксичного типу АР. Для підтвердження аутоімунних змін на мембранах еритроцитів при вживанні цефалоспоринів, що призводить до гемолізу, застосовують пряму та непряму реакцію Кумбса [26, 30].

Дослідження останніх років фокусуються на визначенні діагностичної цінності тесту активації базофілів (кількісна оцінка активації базофілів шляхом потокової цитометрії). Цей метод дає змогу оцінити можливі АР на бета-лактамі антибіотики, однак необхідно проведення додаткових досліджень його ефективності для подальшого широкого застосування у клінічній практиці [23, 26, 37].

У випадку, коли за допомогою вищезазначених методів підтвердити АР на антибіотики не вдається, проводять провокаційні тести. Сутність тесту полягає в тому, що під спостереженням алерголога, за наявності засобів надання повноцінної невідкладної допомоги в умовах реанімаційного відділення у разі виникнення анафілаксії, пацієнту поступово, починаючи з 1 % разової терапевтичної дози, вводять лікарський препарат. Далі, якщо немає проявів АР, повторно призначають антибіотик з інтервалом 15 хвилин у разі парентерального введення або 60 хвилин при прийомі всередину. При кожному повторному введенні дозу препарату підвищують у 10 разів, досягаючи терапевтичної. Якщо протягом року мали місце анафілактичні реакції, провокаційну пробу починають з дози 0,1 % від разової терапевтичної [6].

Виконання провокаційної проби безпечніше, ніж введення повної дози препарату, крім того, вона може бути методом вибору для діагностики псевдоалергічних реакцій. За відсутності зареєстрованих діагностичних алергенів для виконання шкірних тестів з антибіотиками провокаційна проба є єдиним достатньо інформативним способом діагностики АР [19].

Застосування методики провокаційної проби у дітей, що мали АР на антибіотики (пеніциліни, цефалоспори́ни, азитроміцин, кліндаміцин), яка підтверджувалась шкірними тестами, дало змогу подолати прояви АР і успішно вилікувати пацієнтів у 90 % випадків [25].

Характерною рисою АР при застосуванні азитроміцину є відновлення її у віддалені строки після припинення симптоматичної терапії, що потребує спостереження протягом 3–4 тижнів після припинення вживання антибіотика [13]. При тривалому контакті з порошком азитроміцину в умовах його виробництва можливе виникнення алергічних контактних дерматитів, ринокон'юнктивіту, ларингіту, що підтверджується шкірними тестами. Період сенсibilізації може тривати від 2–3 місяців до 1–3 років [29].

За даними опитування про діагностику та лікування алергії на лікарські препарати, проведеного Всесвітньою організацією алергії (World Allergy Organization), було встановлено, що шкірні тести використовують 74,7 %, визначення рівня специфічного IgE – 67,4 %, тест активації базофілів – 54,4 %, тест трансформації лімфоцитів – 36,8 %, тести з пластирем – 54,7 %. Провокаційні тести, особливо з метою виключення АР, коли в анамнезі немає чітких вказівок на гіперчутливість, застосовують 68,4 %.

Швидко десенситизацію при хіміотерапії, антибіотикотерапії або введенні біологічних агентів проводять 69,9 %. Для лікування синдрому Стівенса–Джонсона застосовували системні кортикостероїди 72,3 % респондентів [44].

Ведення хворого з АР на антибіотики полягає у відмові від препарату, який спричиняє АР, заміні його альтернативним. Якщо це неможливо, препарат вводять шляхом десенситизації, як описано вище [26, 38, 45].

Додаткова терапія АР на антибіотики охоплює симптоматичні та підтримувальні препарати. Наприклад, антигістамінні препарати та топічні кортикостероїди покращують шкірні симптоми. Анафілактичні реакції потребують негайного внутрішньом'язевого введення адреналіну. У разі виникнення тяжких системних АР застосовують внутрішньовенне введення кортикостероїдів.

Нами проведено дослідження з метою встановити поширеність АР на антибактеріальні препарати у 2 024 пацієнтів, які лікувались з приводу негоспітальних пневмоній в умовах стаціонару. АР на антибактеріальні препарати було виявлено у 16 осіб, що становило 0,79 % від загальної кількості спостережень. АР частіше виникали у жінок – 15 (93,8 %), ніж у чоловіків – 1 (6,2 %;  $p = 0,024$ ). Переважна більшість АР визначалась на застосування пеніцилінів – 14 (87,5 %) осіб, в одного пацієнта спостерігалась АР на цефтріаксон. Полівалентна АР, яка включала непереносимість цефалоспори́нів, тетрацикліну, котримоксазолу, була виявлена у однієї пацієнтки. За нашими даними, застосування макролідів, у тому числі азитроміцину, не супроводжувалось виникненням АР.

Слід зазначити, що більша ймовірність виникнення небажаних явищ, зокрема АР, при застосуванні антибіотиків виникає, коли призначають генеричні препарати сумнівної якості. Проте генеричний азитроміцин АзитроСандоз, який виробляє компанія Сандоз, успішно пройшов повний цикл випробувань на біоеквівалентність брендовому препарату, довівши свою ідентичність. Тому застосування саме цього препарату в лікуванні інфекцій, що спричинені чутливими до нього збудниками, буде найбільш успішним та безпечним.

## Висновки

Таким чином, макролідні антибіотики, зокрема азитроміцин, є унікальними антибактеріальними препаратами, що завдяки високій протимікробній активності мають потужний неантибактеріальний потенціал, який здатен моделювати перебіг не тільки інфекційного процесу, але й корегувати імунологічні, запальні реакції організму.

Крім того, макроліди є одними з найбезпечніших препаратів, особливо в осіб з алергологічним анамнезом, оскільки спричиняють найменшу серед антибіотиків частоту АР. Поширеність АР на макроліди зберігається на рівні від 0,1 до 1 %.

Найбільш інформативними методами діагностики АР на антибіотики є шкірні та провокаційні тести. Застосування провокаційних тестів дає змогу не тільки виявити АР, але є одним з методів їх подолання поряд з призначенням системних антигістамінних та кортикостероїдних препаратів.

## Список літератури

1. Гук-Лешневська, З. О. Небажані ефекти антибіотикотерапії [Текст] / З. О. Гук-Лешневська, І. М. Осік // Рац. фармакотерапія. – 2013. – № 3 (28). – С. 53–55.
2. Власова, А. В. Влияние длительной терапии азитромицином в субингибирующей дозе на развитие повторных обострений хронического бронхита, показатели функции внешнего дыхания, нутритивный статус и микробиологический спектр мокроты у детей, больных муковисцидозом в течение двух лет [Текст] / А. В. Власова, И. К. Ашерова // Сб. статей и тез. VII Нац. конгр. по муковисцидозу. – Воронеж. – 2005. – С. 35–36.
3. Лубская, Т. В. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей [Текст] / Т. В. Лубская [соавт.] // Пульмонология. – 2001. – С. 41–45.
4. Страчунский, Л. С., Козлов, С. Н. Макролидные антибиотики в современной клинической практике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>
5. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов; М-во общ. и проф. образования РФ. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 464 с.
6. Aberer, W. Provocation tests in drug hypersensitivity [Text] / W. Aberer, B. Kranke // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2009. – Vol. 29. – P. 567–584.
7. Araujo, L. Macrolides allergy [Text] / L. Araujo, P. Demoly // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14 (27). – P. 2840–2862.
8. Asgrimsson, V. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia [Text] / V. Asgrimsson, T. Gudjonsson, G. H. Gudmundsson, O. Baldursson // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – P. 1805–1812.
9. Barbaud, A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy [Text] / A. Barbaud // Toxicology. – 2005. – Vol. 209. – P. 209–216.
10. Bauer, K. A. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection [Text] / K. A. Bauer, A. K. Brimhall, T. T. Chang // Pediatr. Dermatol. – 2011. – Vol. 28 (6). – P. 741–743.
11. Bergamini, G. Effects of azithromycin on glutathione S-transferases in cystic fibrosis airway cells [Text] / G. Bergamini [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 41 (2). – P. 199–206.
12. Beringer, P. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis [Text] / P. Beringer [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49 (12). – P. 5013–5017.
13. Berroa, F. Rechallenge in pediatric patients diagnosed with delayed hypersensitivity to penicillins [Text] / F. Berroa [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 23 (5). – P. 359–370.
14. Brkljacic, N. Stevens-Johnson syndrome as an unusual adverse effect of azithromycin [Text] / N. Brkljacic [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2006. – Vol. 14 (1). – P. 40–45.
15. Carr, R. R. Azithromycin for improving pulmonary function in cystic fibrosis [Text] / R. R. Carr, M. C. Nahata // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38 (9). – P. 1520–1524.
16. Culic O., Erakovic V., Cepelak I., et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects [Text] / O. Culic [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 450 (3). – P. 277–289.
17. Equi A., Balfour-Lynn I. M., Bush A., et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial [Text] / A. Equi [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 978–984.
18. Friedmann, P. S. Patch testing in drug allergy [Text] / P. S. Friedmann, M. Arderm-Jones // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 291–296.
19. Garcia Nunez, I. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest [Text] / I. Garcia Nunez [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 22 (1). – P. 41–47.
20. Gerull, R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review [Text] / R. Gerull, M. Nelle, T. Schaible // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 39. – P. 1521–1532.
21. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Full version [Text] / Woodhead M. [et al.]: Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17 (Suppl. 6). – P. 1–59.
22. Halldorsson, S. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection [Text] / S. Halldorsson S. [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 42 (1). – P. 62–68.
23. Hausmann, O. V. The basophil activation test in immediate-type drug allergy [Text] / O. V. Hausmann [et al.] // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2009. – Vol. 29. – P. 567–584.
24. Hoffmann, N. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr(-/-) mice [Text] / N. Hoffmann [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51 (10). – P. 3677–3687.
25. Kamboj S., Yousef E., McGeady S., Hossain J. The prevalence of antibiotic skin test reactivity in a pediatric population [Text] / S. Kamboj [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2011. – Vol. 32 (2). – P. 99–105.
26. Khan, D. A. Drug allergy [Text] / D. A. Khan, R. Solensky // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 126–137.
27. Nalca, Y. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: a global approach [Text] / Y. Nalca [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50 (5). – P. 1680–1688.
28. Macy, E., Ngoc J. Ho. Adverse reactions associated with therapeutic antibiotic use after penicillin skin testing [Text] / E. Macy, J. Ho Ngoc // The Permanente Journal. – 2011. – Vol. 15. – N. 2. – P. 31–37.
29. Milkovac-Kraus, S., Macan J., Kanceljak-Macan B. Occupational allergic dermatitis from azithromycin in pharmaceutical workers: a case series [Text] / S. Milkovac-Kraus, J. Macan, B. Kanceljak-Macan // Contact Dermatitis. – 2007. – Vol. 56 (2). – P. 99–102.
30. Mirakian, R. BSACI guidelines for the management of drug allergy [Text] / R. Mirakian [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39. – P. 43–61.
31. Mori F., Pecorari L., Pantano S., Rossi M. E., Pucci N., De Martino M., Novembre E. Azithromycin anaphylaxis in children [Text] / F. Mori [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2014. – Vol. 27 (1). – P. 121–126.
32. Pamham M. J., Culic O., Erakovic V., et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment [Text] / M. J. Pamham [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 517 (1–2). – P. 132–143.
33. Riedl, M. A. Adverse drug reaction: types and treatment options [Text] / M. A. Riedl, A. M. Castillas // Am. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 68. – P. 1781–1790.
34. Rimawi, R. H. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship [Text] / R. H. Rimawi [et al.] // J. Hosp. Med. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. 341–345.
35. Saha, A. Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in eastern India [Text] / A. Saha [et al.] // Indian J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 44 (6). – P. 792–797.
36. Saiman, L. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial [Text] / L. Saiman [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2003. – Vol. 290. – P. 1749–1756.
37. Sanz, M. L. Cellular test in the diagnosis of drug hypersensitivity [Text] / M. L. Sanz, P. M. Gamboa, A. L. De Weck // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14. – P. 2803–2808.
38. Schnyder, B. Approach to the patient with drug allergy [Text] / B. Schnyder // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2009. – Vol. 29. – P. 405–418.
39. Southern, K. W., Barker, P. M., Solis, A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis [Text] / K. W. Southern, P. M. Barker, A. Solis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 2. – CD002203.
40. Sriratanaviriyakul, N. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) syndrome associated with azithromycin presenting like septic shock: a case report [Text] / N. Sriratanaviriyakul [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2014. – Vol. 8. – P. 332.

41. Warrington, R. Drug allergy [Text] / R. Warrington, F. Silviu-Dan // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 7 (Suppl. 1). – S. 10.

42. Wehrle, E. Allergies to betalactam-antibiotics: when and how to evaluate? [Text] / E. Wehrle, A. J. Bircher // Praxis (Bern 1994). – 2013. – Aug 7. – Vol. 102 (16). – P. 973–979.

43. Wolter J., Seeney S., Bell S., et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial [Text] / J. Wolter [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 212–216.

44. Yu-Hor Thong, B. World Allergy Organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity [Text] / B. Yu-Hor Thong [et al.] // WAO Journal. – 2011. – Vol. 4. – P. 257–270.

45. Yusin, J. S. Desensitization in patients with beta-lactam drug allergy [Text] / J. S. Yusin [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2013. – Vol. 41 (5). – P. 298–303.

## МАКРОЛИДЫ И АЛЛЕРГИЯ

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук

### Резюме

Макролиды являются антибактериальными препаратами, которые широко используются для лечения разнообразных инфекций дыхательных, мочеполовых путей и желудочно-кишечного тракта, включая *H. pylori*. Препараты имеют высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных возбудителей, некоторых грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*) и атипичных микроорганизмов, что делает их препаратами выбора во многих клинических ситуациях. В сочетании с бета-лактамами антибиотиками они значительно повышают эффективность лечения пневмоний, обострений хронического obstructивного заболевания легких.

Макролиды, особенно азитромицин, имеют способность корректировать иммунологические и воспалительные реакции организма, что является одной из составляющих эффективности этих препаратов. Азитромицин доказал способность уменьшать вирулентность и резистентность к антибиотикам у *P. aeruginosa*. Антибиотики этой группы относятся к наиболее безопасным лекарственным средствам, которые вызывают минимальное количество побочных явлений.

Аллергические реакции при использовании макролидов встречаются с частотой от 0,1 до 1%. В течение последних лет этот показатель остается на том же уровне. Чаще всего они представлены макуло-папулезными высыпаниями, однако описаны случаи развития системных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона, медикаментозная реакция с эозинофилией и синдромом системного воспаления. Чаще тяжелые аллергические реакции с системными проявлениями встречаются в педиатрической практике.

Наиболее информативными методами диагностики аллергических реакций на макролиды являются кожные и провокационные тесты. Применение провокационных тестов позволяет не только выявить аллергические реакции, но является одним из методов их преодоления. Для симптоматического лечения аллергических реакций на макролиды используют системные кортикостероидные и антигистаминные препараты.

**Ключевые слова:** макролиды, азитромицин, аллергические реакции, аллергологические тесты.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 2

Ю. М. Мостовой

профессор,

Винницкий национальный медицинский университет

им. Н. И. Пирогова,

Городская клиническая больница № 1,

Хмельницкое шоссе, 96, Винница, 21028

тел./факс: 380 43(2) 52-32-86

e-mail: mostvin@mail.ru

## MACROLIDES AND ALLERGY

Y. M. Mostovoy, A. V. Demchuk

### Summary

Macrolides are antimicrobial medicines wide used for treatment of the different respiratory, genitourinary and gastro-intestinal infections including *H. pylori*. Medicines have high clinical effectiveness against grampositive pathogens, some gramnegative bacteria (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*) and atypical microbes this does them medicines of choice in a lot of clinical situations. Combination macrolides and beta-lactams is significantly higher effective for treatment of pneumonia and Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

Macrolides, especially azithromycin, have the ability to adjust the immunological and inflammatory reactions. It is one of components of their efficacy. Azithromycin proved the capability to decrease virulence and resistance to antimicrobials of *P. aeruginosa*. Antibiotics of this group are the safest medicines caused small amount of adverse events.

Allergic reactions in the use of macrolides are at the level of 0.1 % to 1%. During last years this index is stable. The most frequently it is macula-papular rash, but the cases of systemic reactions like as Stevens–Johnson syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms were described. Severe allergic reactions with systemic manifestations are more frequently occurred at the pediatric practice.

The most informative methods for diagnosis of allergic reactions to the macrolides are skin and provocation tests. The use of provocative tests, can not only detect the allergic reactions, but it is one of the methods of their treatment. Systemic corticosteroids and antihistamines are used for symptomatic therapy of allergic reaction to the macrolides.

**Key words:** macrolides, azithromycin, allergic reactions, allergological tests.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 2

Y. M. Mostovoy

Professor,

«Vinnytsia national medical university

named after M. I. Pyrogov»,

City Clinical Hospital № 1

Khmelnitske highway, 96, Vinnytsia, 21028

tel./fax: 380 43(2) 52-32-86

e-mail: mostvin@mail.ru

4-18-АЗД-РЕЦ-0515.

\*\*\*