

Роль та місце макролідів у лікуванні респіраторних інфекцій в амбулаторній практиці

Л.В. Хіміон, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Т.О. Ситюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті розглянуто механізми дії, показання до призначення і аналіз ефективності використання макролідів, зокрема спірамідину, при респіраторних бактеріальних інфекціях в амбулаторних умовах.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції, антимікробні препарати, антибіотикорезистентність, макроліди, спірамідин, Роваміцин®.

Гострі інфекції дихальних шляхів є найчастішими захворюваннями в амбулаторній практиці. У переважній більшості випадків цих інфекцій лікарі загальної практики–сімейні лікарі призначають антибіотики. На частку гострих респіраторних інфекцій припадає близько 75% призначень антимікробних препаратів (АМП) у медичній практиці. При цьому не всі гострі інфекції дихальних шляхів мають бактеріальну етіологію. Частина інфекцій спричинюють віруси, на які АМП не діють. За даними різних фармакоепідеміологічних досліджень, у 20–50% випадків гострих респіраторних інфекцій призначення антибіотиків визнано не виправданим.

Ступінь неадекватності призначення АМП при гострих респіраторних інфекціях різна. Призначення антибіотиків при застуді або ГРВІ, гострому ларингіті, трахеїті, бронхіті, риніті, фарингіті майже завжди не виправдане, тому що в більшості випадків це – вірусні інфекції. У той самий час призначення антибіотиків при гострому синуситі і тонзиліті у низці випадків виправдане, однак має бути серйозно обгрунтоване.

Якщо користь від застосування системних антибіотиків при багатьох гострих респіраторних інфекціях здається сумнівною, то потенційну шкоду не виправданого антибіотикотерапії складно переоцінити.

Слід відзначити, що якість застосування АМП на амбулаторно-поліклінічному етапі залишається незадовільною. Це пов'язано з недостатньою підготовкою лікарів в області антимікробної хіміотерапії, низькою прихильністю лікарів до стандартів використання АМП в амбулаторних умовах, надмірними вимогами пацієнтів до лікування, а також наявністю вільного безрецептурного доступу до АМП і безконтрольного продажу АМП в аптеках.

Більшість випадків неадекватного використання АМП в амбулаторній практиці пов'язано з призначенням їх без показань. На етапі надання амбулаторної допомоги найбільш часто АМП призначають при ГРВІ. Такі призначення тривають з високою частотою, незважаючи на переконливі докази відсутності ефекту АМП як щодо тривалості перебігу ГРВІ та симптоматики, так і щодо профілактики бактеріальних ускладнень. Зниження частоти застосування АМП на амбулаторно-поліклінічному етапі – важливий фактор обмеження зростання числа інфекцій, які спричинюють резистентні збудники. Вирішення питання антибіотикорезистентності може бути лише використанням АМП відповідно до стандартів, за показаннями, в адекватній дозі, з урахуванням протипоказань.

Обгрунтування призначення антибактеріальних засобів

Показанням для призначення АМП є документована або передбачувана бактеріальна інфекція. Наявність як окремих

симптомів системної запальної реакції (лихоманка, лейкоцитоз, нейтрофілоз, збільшення ШОЕ), так і неспецифічних симптомів респіраторної інфекції (нежить, закладеність носа, першіння у горлі, кашель), не завжди є результатом бактеріального запалення (такі самі симптоми характерні для вірусних інфекцій дихальних шляхів) і не у всіх випадках вимагає обов'язкового невідкладного призначення АМП.

Виділення умовно-патогенних мікроорганізмів зі стерильних локусів (пневмококів – з мокротиння, стафілококів – з поверхні мигдаликів) також не завжди означає наявність інфекційного процесу і вимагає оцінки їхньої клінічної значущості. Виділення низки мікроорганізмів з певних вогнищ інфекції дозволяє однозначно виключити їхню етіологічну значущість, наприклад, зеленявих стрептококів, ентерококів чи грибів *Candida* з мокротиння, стафілококів або зеленявих стрептококів – з поверхні мигдаликів.

Для вирішення питання про характер системної запальної реакції і доцільність призначення антибіотика у складних випадках рекомендують дослідити рівень у крові біохімічних маркерів бактеріального запалення – прокальцитоніну і С-реактивного білка: перший характеризується високою специфічністю для системної запальної реакції, другий – високою чутливістю у разі бактеріальної інфекції.

Знання етіології респіраторних інфекцій дозволяє у певних ситуаціях виключити необгрунтоване призначення АМП. Це насамперед стосується захворювань виключно вірусної етіології, під час яких користь від призначення антибактеріальних препаратів сумнівна (таблиця). При деяких інфекціях можливі як бактеріальна, так і вірусна етіологія – призначення антибіотика в цих ситуаціях має бути ретельно обгрунтоване і може бути виправдане у разі високого ризику ускладнень або поганого прогнозу захворювання; в інших випадках виправдана вичікувальна тактика – відстрочене призначення антибіотика через 5–7 днів у разі збереження або посилення симптоматики на тлі адекватної симптоматичної та патогенетичної терапії.

У 2008 році National Institute for Clinical Excellence (NICE) опублікував рекомендації для лікарів загальної практики з тактики ведення пацієнтів з гострими інфекціями дихальних шляхів вірусно-бактеріальної етіології зі схильністю до спонтанного завершення, які можуть бути рекомендовані до практичного використання в амбулаторній практиці.

Рекомендації NICE

1. Невідкладне призначення системних антибактеріальних препаратів та / або ретельне додаткове обстеження рекомендовано у таких ситуаціях:

- важкий стан пацієнта або важкий перебіг захворювання, що серйозно обмежує активність пацієнта;
- симптоми і клінічні ознаки не дозволяють виключити серйозну інфекцію нижніх дихальних шляхів або ускладнений перебіг інфекції (пневмонія, мастоїдит, перитонзильярний абсцес, інтраорбітальні ускладнення або залучення ЦНС);
- пацієнти, які мають високий ризик ускладненого або прогресивного перебігу інфекції унаслідок важких супутніх захворювань.

Етіологія гострих інфекцій дихальних шляхів і тактика лікаря

Етіологія	Захворювання	Тактика лікаря
Переважно вірусна	ГРВІ Риніт Ларингіт Фарингіт Трахеїт	Антимікробні препарати
Вірусна або бактеріальна	Тонзиліт Синусит Бронхіт	Антибіотики показані пацієнтам груп ризику; в інших випадках – симптоматична і відстрочена антибактеріальна терапія (рекомендації NICE)

рювань (важке ХОЗЛ або бронхіальна астма, муковісцидоз, печінкова або ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, імуносупресія унаслідок захворювання або медикаментозної терапії; діти, які народилися недоношеними);

- пацієнти віком понад 65 років з гострим кашлем і двома з наведених нижче критеріїв або віком понад 80 років з одним з наведених нижче критеріїв:
 - госпіталізація у попередні 12 міс;
 - цукровий діабет (1-й або 2-й тип);
 - застійна серцева недостатність;
 - застосування глюкокортикоїдів.

2. Розглянути невідкладне призначення антибіотиків у наступних клінічних ситуаціях:

- білатеральний гострий середній отит у дитини до 2 років;
- гострий середній отит у дитини з отореєю;
- біль у горлі або гострий тонзиліт з кількістю балів за Centor (MacIsaac) ≥ 3 .

3. Для дорослих і дітей понад 3 міс, які не потрапляють у категорію 1 або 2, з симптомами застуди, кашлю, гостро-

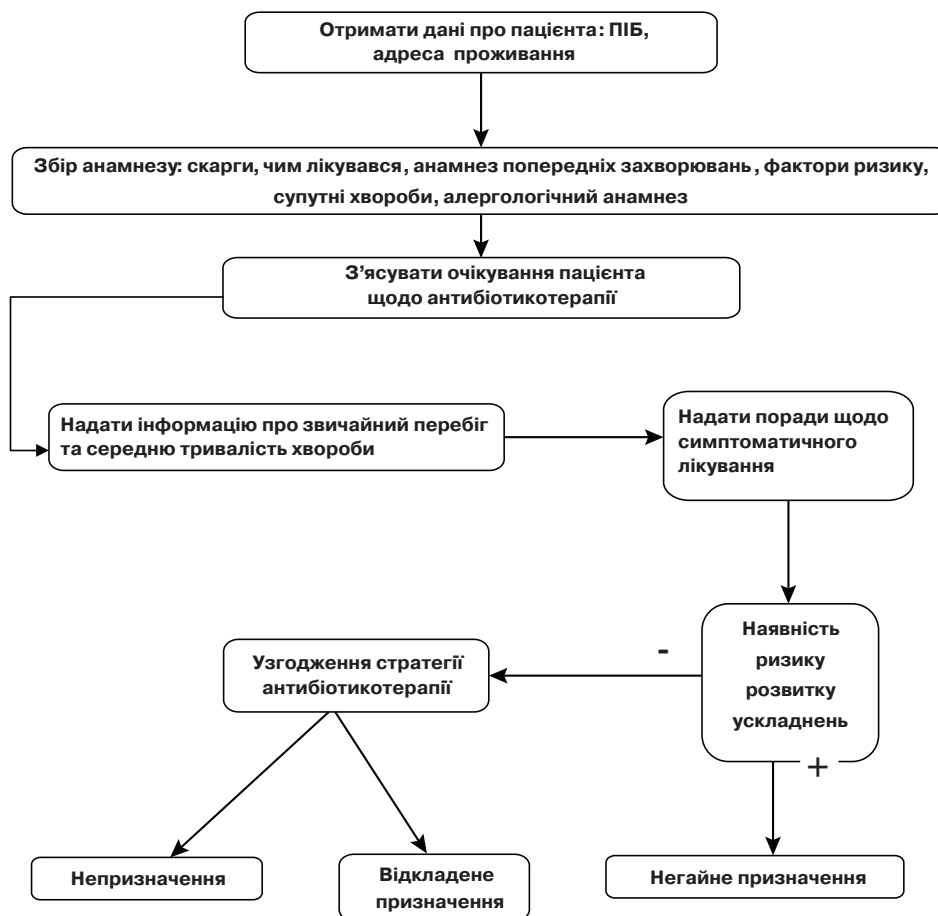
го середнього отиту, гострого тонзиліту, гострого риносинуситу, гострого трахеїту або бронхіту виправдана тактика непризначення антибіотика або відстроченого призначення антибіотика – через 5–7 днів у разі збереження або посилення симптоматики на тлі адекватної симптоматичної терапії.

4. Необхідно аналізувати і критично оцінювати очікування пацієнта щодо призначення або непризначення антибіотика.

5. Необхідно пояснити пацієнтові характер природного перебігу і тривалість симптомів інфекційного захворювання.

6. Необхідно пояснити пацієнтові, як купірувати і контролювати симптоми хвороби (лихоманка, кашель, біль у горлі) симптоматичними засобами.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» (2014) алгоритм дій лікаря при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) наведено на малюнку.



Алгоритм дій лікаря при гострих респіраторних інфекціях

Обґрунтування вибору АМП при позалікарняних інфекціях

Антибактеріальна терапія при позалікарняних респіраторних інфекціях практично завжди є емпіричною. Вона передбачає ефективну дію відносно найбільш актуальних збудників інфекційного процесу в достатній дозі з урахуванням факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками. Рациональний вибір емпіричного режиму антибактеріальної терапії неможливий без сучасних знань про етіологічну структуру інфекцій та антибіотикорезистентності збудників, які можуть розрізнятися у конкретних клінічних ситуаціях. На жаль, в Україні відсутні достовірні дані щодо чутливості збудників респіраторних інфекцій до антибіотиків. У найбільш узагальненій формі вибір емпіричного режиму антибактеріальної терапії повинен бути обґрунтований з урахуванням таких факторів:

- локалізація інфекції, що визначає найбільш ймовірних збудників;
- наявність у пацієнта факторів ризику інфікування антибіотикорезистентними збудниками.

У більшості випадків гострих позалікарняних респіраторних інфекцій етіологія цих захворювань цілком передбачувана і включає обмежений перелік потенційних збудників. Позалікарняні бактеріальні респіраторні інфекції спричинюють переважно *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* і *Mycoplasma catarrhalis*, рідше – *St. pyogenes*, *S. aureus*. Якщо ще 10–15 років тому беззаперечними лідерами серед збудників цих інфекцій були пневмокок (50–60%) та гемофільна паличка (20–30%), то дослідження останніх років свідчать про зростання участі в етіології даної патології, особливо у дітей, хламідій, що сягає, за результатами численних досліджень, 30–40%. Так, роботи російських авторів (близький географічний регіон) свідчать про те, що спектр провідних мікробних збудників негоспітальних пневмоній в цілому стає подібним такому у Західній, Центральній і Східній Європі і представлений *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *M.catarrhalis*. Окрім того, встановлено, що пеніцилінрезистентність усіх досліджуваних штамів пневмокока, що залишається провідним бактеріальним збудником пневмонії, зросла приблизно до 50%, що в сучасній Європі і в світі, скоріше, є закономірним фактом. Рекомендовані у якості початкової терапії респіраторних інфекцій β-лактами (амінопеніциліни і цефалоспорины) мають високу терапевтичну активність відносно *S.pneumoniae*, *H.influenzae* і *M.catarrhalis*. Разом з тим, даний клас АМП має обмежену активність щодо *C.pneumoniae*, *C.trachomatis*. Непрямим клінічним підтвердженням цього є неефективність терапії β-лактамами антибіотиками в 15–20% випадків захворювань і позитивний результат лікування макролідами, тетрациклінами, фторхінолонами.

Серед антибактеріальних препаратів, які стали раціональною альтернативою β-лактамам у лікуванні респіраторних бактеріальних інфекцій, особливо у випадках захворювань хламідійної і мікоплазменної етіології, є макроліди. Макроліди є одними з найбільш використовуваних класів антибіотиків при великому спектрі різних інфекційних захворювань. На відміну від пеніцилінів та цефалоспоринов цей клас препаратів діє не тільки на такі типові бактерії, як пневмококи і стафілококи, але й на атипові внутрішньоклітинні збудники (хламідії, мікоплазми, уреоплазми та деякі найпростіші). Макроліди відрізняються здатністю створювати високі внутрішньоклітинні концентрації, що найбільш виражено у 16-членних макролідів. Представників цієї групи антибіотиків прийнято вважати найбезпечнішими антибактеріальними препаратами.

Одним із найбільш досліджених і відомих 16-членних макролідів є спіраміцин.

Відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.) макроліди

включені у перелік препаратів вибору при пневмоніях. Це пов'язано зі зростанням етіологічної ролі мікоплазменної та хламідіофільної інфекції. В інших випадках – при ангінах, фарингітах, рецидивних бронхітах, а також при пневмоніях, – макроліди розглядають як альтернативні антибактеріальні засоби, які можуть бути призначені у разі відсутності ефекту від стартової терапії, а також у разі розвитку побічних і небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням препаратів першого ряду. При хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) та бронхіальній астмі (БА) АМП показані тільки у випадку доведеного інфекційного загострення.

Негоспітальна пневмонія (НП) – абсолютне показання до застосування антибіотиків. При НП макроліди можна застосовувати у вигляді монотерапії (**I група** – НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології, які не вживали за останні 3 міс антибактеріальні препарати) або в комбінації з β-лактамами (**II група** – НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, які вживали за останні 3 міс антибактеріальні препарати).

У хворих на НП I групи при стартовій антибактеріальній терапії адекватний клінічний ефект можливий при пероральному вживанні антибактеріального препарату (монотерапія!). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін або макролід. За неможливості застосування у хворих препарату вибору призначають альтернативний препарат – респіраторний фторхінолон III–IV покоління.

Таким чином, перед сімейним лікарем гостро постає питання: який антимікробний препарат (амоксицилін або макролід) має бути призначений першочергово? Головною проблемою для лікаря під час ведення пацієнта з атиповою пневмонією є не стільки вибір антимікробної хіміотерапії, скільки встановлення самого діагнозу «атипова пневмонія». Для цього сімейний лікар має чітко орієнтуватися як у клінічній картині типової пневмококової пневмонії, так і клінічних проявах атипових пневмоній.

Необхідно відзначити той факт, що атипові пневмонії діагностують в осіб будь-якого віку; мікоплазменну пневмонію діагностують частіше у пацієнтів молодого віку, тоді як хламідійну – в осіб старших вікових груп.

Сімейний лікар повинен враховувати, що клінічні прояви мікоплазменної та хламідійної пневмонії багато в чому відрізняються від класичної пневмококової. Зазвичай мікоплазменна і хламідійна пневмонії починаються з респіраторного синдрому, який проявляється трахеобронхітом, назофарингітом, ларингітом; характерні субфебрилітет, малопродуктивний, болісний кашель, мізерні аускультативні дані; мають місце «позалегенові» прояви – шкірні, суглобові, гематологічні, гастроентерологічні, неврологічні та інші, а також відсутність лейкоцитозу з нейтрофіліозом у загальному аналізі крові. Захворювання супроводжується шийною лімфаденопатією, поліморфним шкірним висипом. У 10–40% випадків відзначається двобічне ураження легеневої тканини, часто немає чітких об'єктивних і рентгенологічних ознак інфільтрації, а культуральна діагностика їх утруднена. Таким чином, знання особливостей клінічного перебігу атипових пневмоній дасть можливість сімейному лікарю розпочати емпіричну антибактеріальну терапію НП з препарату, який є найбільш доцільним у конкретній клінічній ситуації.

M.pneumoniae і *C.pneumoniae* є причиною гострого бронхіту в <1% випадків. Більшу частоту відзначено під час епідемії гострого захворювання серед населення, а також серед вільських або студентів коледжів, які проживають у кампусах. У цих випадках у близько 36% пацієнтів виявляють змішану інфекцію: вірус і *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* або *B.Pertussis*. Згідно з уніфікованим протоколом «Гострі респіраторні інфекції» у патогенезі деяких ГРІ (мікоплазмози, хламідіози, рикетсіози) велике значення має клітинний імунітет, певні недоліки якого часто призводять до персистенції цих збудників,

особливо у дітей. Відтак у багатьох випадках мають справу не з черговим інфікуванням, а з реактивацією персистивної інфекції, що необхідно враховувати у лікуванні. Таким чином, при атипових бронхітах (нормальна чи субфебрильна температура тіла, задишка, відсутність чіткої інтоксикації, невираженість фізикальних даних при наявності завзятого, сухого чи непродуктивного кашлюкоподібного нав'язливого кашлю), при затяжному перебігу бронхіту препаратами вибору є макроліди.

Антибактеріальна терапія не є обов'язковим компонентом лікування хворих на БА. Призначення антибіотиків є виправданим тільки у разі підтвердженого інфекційного загострення БА. При цьому слід пам'ятати, що при БА категорично протипоказані АМП з групи пеніциліну, напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів, оскільки їм властива висока алергізувальна активність, а у більшості хворих сформувалась резистентність ймовірних збудників загострення до препаратів цієї групи.

Слід наголосити на тому, що призначення АМП згідно зі стандартами вимагає ретельного збору алергологічного анамнезу. На сьогодні цю вимогу нерідко ігнорують. Тому часто АМП в амбулаторній практиці призначають не тільки без достатніх показань до їхнього застосування, але і у випадках, коли деякі з них або абсолютно протипоказані, або мають бути призначені з обережністю під ретельним лікарським спостереженням. Зазначені вище препарати треба призначати з обережністю та моніторувати не тільки при БА, але й при інших захворюваннях та станах, для яких притаманний бронхообструктивний синдром.

Крім того, наведені групи лікарських речовин не впливають на «атипову» флору, яка нерідко є причиною загострення інфекційного процесу. У хворих на БА найбільш виправданим є призначення макролідних АМП. Їхня перевага зумовлена високою активністю проти характерної для інфекційного загострення при БА флори, включаючи і внутрішньоклітинні збудники. Спіраміцин може діяти на штами пневмокока, резистентні до пеніциліну, еритроміцину. Макроліди крім антибактеріальної дії надають протизапальний ефект і знижують неспецифічну гіперреактивність бронхів у хворих на БА. Установлено, що вони зменшують продукцію вільних радикалів і секрецію запальних цитокінів (IL-3, 4, 5, TNF- α) Т-лімфоцитами і моноцитами крові і легенів.

В Україні під час лікування респіраторних інфекцій широко застосовують класичний представник 16-членних макролідів спіраміцин (Роваміцин®).

Роваміцин® володіє високою активністю щодо типових і атипових збудників респіраторних та інших інфекцій. До спіраміцину чутливі (МПК <1 мг/л): грампозитивні аероби – *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus* spp., *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus* spp. (метицилін-чутливі і метицилін-резистентні штами), *Streptococcus* B, неклаسیфікований стрептокок, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; грамнегативні аероби – *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter* spp., *Legionella* spp., *Moraxella* spp.; анаероби – *Actinomyces* spp., *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Propionibacterium acnes*; різні – *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp., *Coxiella* spp., *Leptospira* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*. Помірно чутливі мікроорганізми (антибіотик помірно активний *in vitro* при його концентраціях у вогнищі запалення >1 мг/л, але <4 мг/л): грамнегативні аероби – *Neisseria gonorrhoeae*; аероби – *Clostridium perfringens*; різні – *Ureaplasma urealyticum*. Слід зазначити, що спіраміцин володіє найбільш високою серед макролідів активністю проти токсоплазм і криптоспоридій.

У проведених численних клінічних дослідженнях доведена висока ефективність препарату у лікуванні бактеріальних респіраторних захворювань. Спіраміцин здатний нако-

пичуватися в багатьох відділах респіраторного тракту. Його високі концентрації, які набагато перевищують концентрації у крові, визначають як у тканинах верхніх відділів дихальних шляхів – мигдаликах, аденоїдах, слизових оболонках придаткових пазух носа, особливо при їхньому запаленні або гіперплазії (від 10 до 40 мг/л), так і в нижніх відділах, включаючи легеневу тканину (нормальну і ателектазовану), бронхіальний секрет, мокротиння. Високі і стабільні концентрації спіраміцину у дихальних шляхах багато в чому зумовлені його сприятливою тканинною фармакокінетикою. Роваміцин® добре проникає в альвеолярні макрофаги і рідину, що вистилає альвеоли, створюючи концентрації, які істотно перевищують такі, що визначаються у сироватці крові і слизовій оболонці бронхів. Концентрації спіраміцину всередині клітин, особливо фагоцитарних (альвеолярні макрофаги, нейтрофільні гранулоцити), перевищують концентрації у позаклітинному середовищі і сироватці крові у 20–30 разів. Зі збільшенням дози спіраміцину відбувається пропорційне збільшення внутрішньоклітинних концентрацій препарату. При цьому важливо, що внутрішньоклітинний спіраміцин не піддається клітинному метаболізму і знаходиться у клітинах в активному стані. Завдяки здатності спіраміцину накопичуватися всередині клітини в активному стані істотно пролонгується дія препарату.

Важливою характеристикою препарату є повільне вивільнення з клітин, що пояснює тривале збереження його терапевтичної ефективності. Ще одна унікальна, характерна для спіраміцину властивість – це наявність постантибіотичного ефекту, який визначає збереження інгібувального впливу на розмноження бактерій навіть після зникнення з крові або вогнища запалення. У цьому відношенні Роваміцин® перевершує багато інших макролідів. Для спіраміцину характерний тривалий постантибіотичний ефект, виражений більшою мірою, ніж у 14-членних макролідів.

Лікувальний ефект спіраміцину при респіраторній патології посилюється також і за рахунок протизапальної та імунomodulatory дії цього препарату. Він, як і інші макроліди, підвищує активність Т-кілерів, накопичується у нейтрофільних гранулоцитах і макрофагах, підсилює їхню фагоцитарну активність та міграцію у вогнище запалення. Крім того, спіраміцин впливає на окиснювальні реакції у фагоцитах і сприяє їхній дегрануляції, підвищує продукцію протизапального цитокіну (IL-10) моноцитами, зменшує вироблення прозапальних цитокінів моноцитами (IL-1, TNF- α) і лімфоцитами (IL-2), знижує утворення медіаторів запалення – простагландинів, лейкотрієнів та тромбоксанів. Протизапальна дія проявляється навіть при субтерапевтичних концентраціях макролідів і порівнянна з ефектом нестероїдних протизапальних засобів.

Однією з переваг спіраміцину є невисокий на сьогоднішній день показник резистентності мікроорганізмів. Показано відсутність перехресної резистентності грампозитивних бактерій до спіраміцину та інших макролідів Роваміцин® зберігає активність проти низки штамів грампозитивних коків з набутою резистентністю до 14- і 15-членних макролідів. Ця властивість стосується М-фенотипу резистентності, пов'язаної з активним виведенням препарату з мікробної клітини (ефлюкс), що найчастіше зустрічається у штамів *S. pneumoniae* і *S. pyogenes*. Ефлюксу піддаються тільки 14- і 15-членні макроліди. Тому позитивний ефект лікування може бути отриманий у хворих при застосуванні спіраміцину навіть у випадках, коли лікування 14- і 15-членними макролідами було безуспішним.

Цікавим є факт, що поширеність резистентності до макролідів у пневмококів і патогенних стрептококів виявляється нижчою у тих країнах, де широко застосовують макроліди з короткою тривалістю дії (наприклад еритроміцин і спіраміцин), на відміну від країн, де переважно використовую-

ють препарати із середньою (кларитроміцин, рокситроміцин) або довгою (азитроміцин) тривалістю дії. Більш того, доведено, що переважне використання у країнах ЄС кларитроміцину супроводжується переважанням у пневмококів (у 84% випадків) механізму резистентності до макролідів, пов'язаного з наявністю erm(B)-гена, що зумовлює MLSB-тип резистентності (стійкість до всіх макролідів і лінкозамідів). З урахуванням отриманих даних для зменшення ризику селекції резистентних штамів у широкій амбулаторній практиці може виявитися виправданим застосування макролідів з короткою тривалістю дії, серед яких безперечними перевагами з точки зору фармакокінетики та переносимості володіє спіраміцин.

Відсутність антибактеріальної активності спіраміцину щодо грамотригативних бактерій кишкової групи, ентерококів і низки анаеробних бактерій робить його інтактним по відношенню до аеробних і анаеробних компонентів нормального біоценозу кишечника, тобто Роваміцин® не здатний скільки-небудь помітно впливати на мікрофлору кишечника, порушувати її колонізаційну резистентність та не спричинює дисбактеріозу. Дисфункція кишечника (нудота, іноді блювання, почастищення випорожнень, біль у животі), яку відзначають як побічну дію антибіотика, спричинена не порушеннями мікрофлори кишечника, а посиленням перистальтики. Зазвичай усі ці симптоми зникають при зниженні лікувальної дози. Тому слід пам'ятати, що виникнення диспепсичного синдрому під час лікування спіраміцином та іншими макролідами не є підставою до призначення еубіотиків або ферментних препаратів.

Окрім цього, слід зазначити, що Роваміцин®, на відміну від 14- та 15-членних макролідів, практично позбавлений прокінетичної активності та значно рідше зумовлює небажані лікарські реакції (НЛР) з боку травного тракту, а також прояви гепатотоксичності. Диспепсичні розлади мають, як правило, слабкий і тимчасовий характер.

Роваміцин® піддається лише незначному метаболізму в печінці. При цьому ймовірність виникнення токсичних проявів з боку печінки вкрай мала, позаяк, на відміну від 14-членних макролідів, 16-членні (зокрема спіраміцин) метаболізуються без утворення нітрузоалканових форм, що мають гепатотоксичну дію. Таким чином, спіраміцин має переваги з точки зору безпеки перед 14-членними макролідами навіть у пацієнтів з печінковою недостатністю, і обережності під час його застосування слід дотримуватися тільки у пацієнтів з вираженими порушеннями функції печінки.

Роль и место макролидов в лечении респираторных инфекций в амбулаторной практике

Л.В. Химион, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Т.А. Ситюк

В статье рассмотрены механизм действия, показания к назначению и анализ эффективности использования макролидов, в частности спирамицина, при респираторных бактериальных инфекциях в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, макролиды, спирамицин, Роваміцин®.

Спіраміцин виводиться з організму в основному з жовчю, з сечею виділяється не більше 15% препарату, тому не потребує корекції дози у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Серед позитивних ефектів застосування 16-членних макролідів, зокрема спіраміцину, відзначається їхня більша безпека у порівнянні з 14- і 15-членними. Так, метаболізуючись у печінці, спіраміцин не впливає на активність ферментної системи цитохрому P450, тому при його застосуванні відсутній ризик лікарських взаємодій, характерних, насамперед, для 14-членних макролідів (еритроміцину, кларитроміцину та ін.). Таким чином, Роваміцин® можна без ризику призначати пацієнтам із супутніми захворюваннями, які отримують лікування теофіліном, карбамазепіном, циклоспорином, бромокриптіном, дизопірамідом, цизапридом та іншими препаратами, що метаболізуються за участі цитохрому P450. Спіраміцин не впливає на фармакокінетику дігосину, варфарину, кортикостероїдів і оральних контрацептивів. Для спіраміцину описані тільки лікарські взаємодії з препаратами, що містять дигідровані алкалоїди ріжків (виражена вазоконстрикція під час спільного застосування), а також у комбінації з леводопою і карбідопою (збільшення періоду напіввиведення леводопи). Таким чином, спіраміцин є найбільш безпечним серед макролідів з точки зору мінімального ризику виникнення лікарських взаємодій. Роваміцин® можна призначати хворим з різноманітними хронічними захворюваннями, які потребують постійної базисної терапії, інколи достатньо великою кількістю препаратів.

Роваміцин® завдяки своїй прекрасній переносимості і відсутності тератогенності – єдиний антибіотик, використання якого дозволено у вагітних протягом усього періоду вагітності, в той час як використання еритроміцину допускається лише після 16-го тижня вагітності, а тетрациклін та фторхінолони протипоказані. У разі призначення його жінкам, які годують груддю, необхідно припинити годування, оскільки можливе проникнення спіраміцину у грудне молоко.

Слід зазначити, що Роваміцин® – оригінальний препарат, який не має генериків. А всі наявні доказові дані щодо ефективності і безпеки АМП позалікарняних респираторних інфекцій були отримані саме під час дослідження оригінальних препаратів. У зв'язку з цим під час вибору антибіотиків пацієнтам з тяжкими інфекціями або проблемним пацієнтам (коморбідність, загострення хронічних інфекцій), а також у разі ризику виявлення антибіотикорезистентних збудників, перевагу слід надавати саме оригінальним препаратам. Призначаючи Роваміцин®, лікар завжди буде впевнений, що пацієнт пролікується саме цим препаратом.

The role and place of the macrolides at the respiratory tract infections ambulatory treatment

L.V. Himion, O.B. Yaschenko, S.V. Danyluk, T.A. Sityuk

The mechanism of action, indications for use, and analyze of the efficacy of the macrolides, in particular spiramycin, in the ambulatory treatment of the bacterial respiratory infections is given in the article.

Key words: acute respiratory infections, antimicrobial drugs, microbe resistance, macrolides, spiramycin, Rovamycine®.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Яценко Оксана Борисовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Данилюк Светлана Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Ситюк Татьяна Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ball P., Baquero F., Cars O., et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 31–40.
2. Beekmann S., Heilmann K., Richter S. et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002–2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25:148–56.
3. Bergogne Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl. B):117–22.
4. Braman S.S. (2006) Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 129 (Suppl. 1): 95S–103S.
5. Bronzwaer S.L., Cars O., Buchholz U., et al.; European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8 (3):278–82.
6. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: *Antibiotic and Chemotherapy*. Finch R.G., et al. eds. Churchill Livingstone; 2003. – P. 310–25
7. Colin M. Sox et al. Trends in Otitis Media Treatment Failure and Relapse // *Pediatrics*. – 2008. – № 121. – P. 674–679.
8. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011.
9. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13:531–6.
10. David M. Spiro et al. Wait and See Prescription for the Treatment of Acute Otitis Media: A Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – 2006. – 13, 296. – P. 1235–1241.
11. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin. *Drug Invest* 1993; 6 (Suppl. 1):43–48.
12. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005; 24 (5): 438–444.
13. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., et al. Toxoplasmosis II. *J Pediatr* 1981; 51:344–7.
14. Felmingham D. Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTECT global surveillance study. *J Infect Dis* 2002; 44 (Suppl. A):3–10.
15. Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., et al. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects, and effects of bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (4):781–4.
16. Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F., et al. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40:159–64.
17. Gonzales R., Bartlett J. G., Besser R. E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 479–86.
18. Gonzales R., Steiner J. F., Sande M. A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901–4.
19. Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., et al. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:767–73.
20. Gratzl R., Sodeck G., Platzer P., et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:12–6.
21. Hickner J. M., Bartlett J. G., Besser R. E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 498–505.
22. Kallen B.A.J., Otterblad Olausson P., Danielsson B.R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod. Toxicol* 2005; 20:209–14.
23. Kavi J., Webberly J.M., Andrews J.M., et al. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl. B):105–10.
24. Le J., Lipsky M.S. (2005) Therapeutic management of bronchitis. *Am. J. Manag. Care*, 5(Suppl.1): 3–11.
25. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagouroulakis A., et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis. *Brit. J Clin Pract* 1989; 43:94–6.
26. McCaig L. F., Hughes J. M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214–9.
27. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., et al. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2643–7.
28. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010.
29. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010.
30. Pocardalo J.-J., Albert F., Desnottes J.F., et al. Intraphagocytic penetration of macrolides: in vivo comparison of erythromycin and spiramycin. *J. Antimicrob. Chemother* 1985; 16:167–73.
31. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7 (Suppl 6): 5–8.
32. Snow V., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 487–89.
33. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J Infect Dis* 1992; 84:23–31.
34. Williams J. W., Aguilar C., Makela M. et al. Antibiotic therapy for acute sinusitis: a systematic literature review. In: Douglas R., Bridges-Webb C., eds. *Acute Respiratory Infections Module of the Cochrane Database of Systematic reviews*. The cochrane Library. Oxford: Updated Software; 1997.
35. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2014.
36. Березняков І.Г. (2008) Острый бронхит: нужны ли антибиотики? *Здоров'я України*, 12: 38–39.
37. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ЛеГАС // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2010. – 12(4). – 329–341.
38. Макроліди в ліцензії різних бактеріальних інфекцій/ Амиров Н.Б., Визель А.А./В допомогу практичному лікарю. – 2012. – Т.5, №4. – С. 40–57.
39. Малахов А.Б., Дронов І.А., Волков І.К., Гелпе Н.А., Кирдаков Ф.И. Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей // *Лечащий врач.* – 2011. – № 1. – С. 28–34.
40. Мостовой Ю.М., Галінська В.О. Діагностика та лікування інфекційно-залежних загострень хронічних обструктивних захворювань легень // *Український хіміотерапевтичний журнал.* – 2003. – №2(17). – С. 21–26.
41. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 р. № 499 «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції».
42. Наказ МОЗ України від 08 квітня 2014 року №252 «Про затвердження шостого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
43. Наказ МОЗ України від 19. 03. 2007 року № 128 «Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб».
44. Перцева Т.А. Інфекції нижніх дихальних путей: когда и почему выбираем макролиды // *Здоровье Украины.* – 2009. – С. 15–16.
45. Потенціал застосування спіраміцину в сучасній клінічній практиці // О.У. Стецюк, І.В. Андреева, Р.С. Козлов // *Клин микробиол антимикроб. химиотер.* – 2009, – Т. 11, № 3. – С. 218–238.
46. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
47. Рациональная антибактериальная фармакотерапия. Руководство для практик. врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003.
48. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Сличак. – М.: Издательство Престо, 2014. – 121 с.
49. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б. Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. *Практ. руководство.* – М., 2000. – С. 42–47.
50. Страчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной терапии (классика и современность). *Клин. микробиол. антимикроб химиотер* 2005; 7:286–97.
51. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания // *Лечащий врач.* – 2009. – № 6. – С. 43–47.
52. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике // *Педиатрия.* – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 123–128.
53. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение спирамицина (ровамицина) в лечении инфекций у детей и взрослых. *Антибиотики и химиотерапия.* 2001; 46 (3):29–36.
54. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новожеван В.Г. Значение антибактериальной терапии при *Chlamydothila pneumoniae* инфекции у больных бронхиальной астмой // *Тер. арх.* – 2004. – 76 (10). – 9–14.
55. Юлиш Е.И., Волоосевец А.П., Абагуров А.Е. Хламидиоз у детей. – Донецк; Киев; Днепропетровск, 2009. – 226 с.
56. Юлиш Е.И., Гадецька С.Г., Степанова А.Г. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза // *Современная педиатрия.* – 2006. – № 3 (12). – С. 52–55.
57. Юлиш Е.И., Прилуцкий А.С., Гадецька С.Г. Оптимизация терапии бронхиальной астмы у детей, сочетающейся с респираторным хламидиозом // *Современная педиатрия.* – 2005. – № 1 (6). – С. 41–43.
58. Яковлев С.В. Спирамицин (Ровамицин): вторая молодость макролидного антибиотика. *Трудный пациент.* 2006; 4 (1): 3–6.

Статья поступила в редакцию 09.11.2015