

# Раціональна антибіотикотерапія гострих респіраторних інфекцій в амбулаторній практиці

У.Б. Чуловська, О.С. Толох

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Обґрунтований вибір оптимальної антибактеріальної терапії при гострих респіраторних інфекціях – важливе та відповідальне завдання лікаря амбулаторної практики. Макролідні антибіотики є препаратами вибору у багатьох випадках інфекційної патології органів дихання. Антимікробний спектр, фармакокінетичні параметри, профіль безпеки спірамцину, класичного представника 16-членних макролідів, дозволяють успішно застосовувати його для лікування позалікарняних інфекцій дихальних шляхів.

**Ключові слова:** респіраторні інфекції, антибактеріальна терапія, макроліди, спірамцин.

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є одними з найпоширеніших захворювань дорослого та дитячого населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце – навіть у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети. В Україні щорічно на ГРІ хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30% усієї та близько 75–90% інфекційної захворюваності у країні [4]. За даними світового фармацевтичного ринку 2/3 застосовуваних антимікробних препаратів припадає на лікування інфекцій дихальних шляхів. З огляду на ризик розвитку побічних реакцій та формування антибактеріальної резистентності мікроорганізмів, призначення антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях залишається актуальним питанням у сучасній медицині.

Серед причин розвитку набутої резистентності найвагоміше значення має неадекватна антибіотикотерапія: призначення не за показаннями; невірний вибір антимікробного препарату; неправильне дозування; короткий курс лікування. Безрецептурний продаж антибіотиків у нашій країні також часто призводить до їхнього надмірного та безвідповідального застосування.

Враховуючи швидкий ріст стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП), Міжнародне товариство антимікробної хіміотерапії у 2011 році визначило наступні рекомендації для лікарів загальної практики:

- призначати АБП лише за наявності відповідних показань і враховувати, що в разі вірусних інфекцій вони не ефективні;
- обирати адекватний АБП;
- враховувати фармакокінетику/фармакодинаміку АБП, призначати найкоротший курс лікування з усіх можливих;
- сприяти підвищенню комплаєнсу;
- комбінувати АБП тільки у випадку необхідності;
- уникати використання АБП низької/сумнівної якості;
- переконувати пацієнтів не застосовувати АБП на власний розсуд;
- дотримуватися практичних рекомендацій, що базуються на даних доказової медицини;
- використовувати можливості мікробіологічної лабораторії;
- брати до уваги тенденції регіональної антибіотикорезистентності при емпіричному призначенні АБП.

Раціональний підхід лікарів первинної ланки до антибіотикотерапії у разі респіраторних інфекцій реалізується використанням різних стратегій лікування антибактеріальними лікарськими засобами:

- відмова від антибактеріальних лікарських засобів (непризначення);
- відкладене у часі призначення антибактеріальних лікарських засобів (при якому застосування антибактеріальних лікарських засобів дозволяється через певний проміжок часу, у випадку погіршення клінічного стану або відсутності позитивної динаміки);
- негайне призначення антибактеріальних лікарських засобів.

Вибір стратегії призначення антибактеріальних лікарських засобів залежить від оцінювання лікарем ризику розвитку ускладнень у разі утримання від антибіотикотерапії і від очікувань пацієнта відносно призначення АБП. Перевага відкладеного призначення у порівнянні зі стратегією відмови від призначення полягає у тому, що воно передбачає призначення антибактеріальних лікарських засобів (виписаний рецепт, розрахована доза та кратність вживання) для незначної кількості пацієнтів, у яких можуть розвинути ускладнення. Пацієнти, які очікують призначення антибактеріальних лікарських засобів, швидше погоджуються з такою стратегією лікування, ніж з повною відмовою від застосування антимікробних препаратів [4]. Згідно з результатами клінічних досліджень відтерміноване призначення АБП дозволяє знизити частоту їхнього застосування при співставному наслідку захворювання та рівня задоволеності пацієнта [16].

Більшість неускладнених ГРІ у дорослих і дітей не потребує призначення АБП, оскільки найчастішим етіологічним чинником цих захворювань є віруси. Показанням до проведення антимікробного лікування є гострий бактеріальний риносинусит; гострий тонзиллофарингіт, спричинений β-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА); гострий бронхіт в окремих категоріях пацієнтів; пневмонія.

У структурі бактеріальних збудників позалікарняних респіраторних інфекцій переважають позаклітинні *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; внутрішньоклітинні *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Останнім часом обговорюється роль атипичних патогенів (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) в етіології не тільки негоспітальної пневмонії, але й інфекцій верхніх дихальних шляхів та гострого бронхіту [1].

**Гострий риносинусит (ГРС)** у дорослих визначається як запалення носа та навколоносових пазух і характеризується раптовою появою двох або більше симптомів, один з яких – утруднення носового дихання/закладеність носа або виділення з носа (назовні, у носоглотку) ± біль/тиск у ділянці обличчя ± зниження або втрата нюху.

Ендоскопічними ознаками риносинуситу є:

- наявність поліпів носа;
- слизово-гнійні виділення переважно з середнього носового ходу;

- набряк слизової оболонки переважно у середньому носовому ході.

При ГРС симптоми зберігаються до 12 тиж. Розрізняють гострий вірусний риносинусит за тривалості симптомів захворювання менше 10 днів та гострий поствірусний ринусит, при якому спостерігають посилення симптомів після 5-го дня або зберігання симптомів більше 10 днів [13].

Основними інфекційними збудниками ГРС є віруси. Збудниками гострого бактеріального риносинуситу головним чином є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus*.

Гострий бактеріальний риносинусит слід запідозрити за наявності не менше трьох наступних ознак:

- безколірні виділення (більше з одного боку) та гнійна секреція у порожнині носа;
- виражена біль у ділянці обличчя (більше з одного боку);
- лихоманка ( $>38^{\circ}\text{C}$ );
- підвищення швидкості осідання еритроцитів та рівня С-реактивного білка;
- «дві хвилі» (посилення симптомів після тимчасового покращення).

Антибіотикотерапію призначають емпірично тим пацієнтам, які відповідають критеріям гострого бактеріального синуситу або тим, які мають тяжкий перебіг хвороби.

Препаратом першої лінії є амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою. Макроліди в якості препаратів першої лінії розглядаються у випадках, коли є підтвердження етіологічної ролі атипівної флори у виникненні БГРС або є протипоказання для призначення захищених амінопеніцилінів (алергія на  $\beta$ -лактамі антибіотики або їхнє недавнє застосування).

Препаратами другої лінії є цефалоспорины III покоління та фторхінолони [5].

**Гострий тонзилофарингіт** – гостре інфекційне запалення слизової оболонки та лімфатичних структур ротоглотки (мигдалики, лімфоїдні фолікули задньої стінки глотки). Біль у горлі, як основний симптом гострого тонзилофарингіту, є однією з найчастіших причин звернення за амбулаторною медичною допомогою. Вибір тактики лікування гострого тонзилофарингіту є відповідальним завданням, оскільки з даною патологією нерідко пов'язане надмірне та необґрунтоване призначення антибіотикотерапії. Разом з тим, відмова від неї у деяких випадках має ризик розвитку серйозних ускладнень.

Головним бактеріальним збудником гострого тонзилофарингіту є  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). З даним мікроорганізмом пов'язано від 5% до 15% випадків гострих тонзилофарингітів у дорослій популяції та 20–30% – у дітей [10].

Основною метою діагностики гострого тонзилофарингіту є розпізнавання стрептококової та вірусної етіології захворювання. Важливим інструментом діагностики залишається виділення БГСА у матеріалі з мигдаликів та задньої стінки глотки шляхом бактеріального культурального дослідження або використанням експрес-тестів на поверхневий антиген БГСА. За відсутності умов для виконання мікробіологічного дослідження запідозрити наявність БГСА-інфекції і відповідно вирішити питання про необхідність призначення антимікробної терапії дозволить використання шкали McIsaac (табл. 1). За цією шкалою при балах від 0 до 1 антибактеріальна терапія не показана, 2 бали – за рішенням лікаря, 3–5 балів – призначається антибактеріальна терапія.

На сьогодні практично єдиним показником до системної протимікробної терапії в імункомпетентних осіб розглядається стрептококовий (БГСА) генез запалення. Стартовим препаратом для лікування гострого стрептококового тонзилофарингіту залишається пеніцилін (феноксиметил-

Таблиця 1

Шкала McIsaac для діагностики БГСА-тонзилофарингіту

Критерій	Оцінка, бали
Лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Відсутність кашлю	1
Збільшення та болючість підщелепових лімфовузлів	1
Набряк мигдаликів і наявність ексудату	1
Вік	
Молодші 15 років	1
15-45 років	0
Старші 45 років	-1

пеніцилін внутрішньо). Невдачі терапії даної патології феноксиметилпеніциліном пов'язані з низькою прихильністю пацієнтів до лікування, продукцією  $\beta$ -лактамаз мікробами-патогенами, недостатнім проникненням препарату у тканини мигдаликів, внутрішньоклітинною локалізацією збудника. Альтернативним препаратом з меншою кратністю вживання є амоксицилін. У разі непереносимості  $\beta$ -лактамних антибіотиків доцільне призначення макролідів, яким притаманна виражена протистрептококова активність, здатність створювати високі тканинні концентрації, добра переносимість. За рецидивуючого перебігу гострих стрептококових тонзилофарингітів доцільне призначення захищених амінопеніцилінів, пероральних цефалоспоринов II–III покоління, 16-членних макролідів або лінкозамідів [2, 10].

**Гострий бронхіт** – це гостре захворювання, яке розвивається у пацієнта за відсутності хронічного захворювання легень і характеризується кашлем (продуктивним чи непродуктивним), а також іншими скаргами чи симптомами, які свідчать про наявність інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (відходження мокротиння, задишка, хрипи у легенях, дискомфорт чи біль у грудній клітці) і не мають іншого пояснення (синусит, бронхіальна астма тощо).

Кашель залежно від тривалості розподіляють на гострий (до 3 тиж), підгострий (3–8 тиж) і хронічний (більше 8 тиж).

У більшості випадків гострий бронхіт спричинює вірусна інфекція, що не потребує застосування антимікробної терапії (табл. 2). Бактеріальна флора в етіологічній структурі гострого бронхіту на сьогодні частіше представлена атипівними внутрішньоклітинними патогенами (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), а також *B. pertussis*, *B. parapertussis* [1].

Призначення АБП у разі гострого бронхіту доцільне в наступних клінічних ситуаціях [3]:

- інфіковані *B. pertussis* (контакт із хворим на коклюш, періоди епідемічних спалахів);
- з ймовірним або задокументованим інфікуванням *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* (спалахи у закритих колективах);
- особи похилого віку ( $>65$  років) із супутньою патологією: цукровий діабет, злоякісні новоутворення, хронічна серцева недостатність, неврологічні захворювання);
- пацієнти з тривалістю лихоманки  $>5$  днів, тахікардією  $> 100$  за 1 хв, задишкою, гнійним мокротинням, локальними вологими хрипами;
- діти дошкільного віку, в яких не досягнуто клінічного покращення протягом тижня від початку захворювання.

В якості АБП першого ряду у даних випадках рекомендовано використовувати макроліди або доксициклін.

Основні збудники гострого бронхіту (адаптовано за Wenzel R.P., Fowler A.A., 2006)

Вид інфекції	Частота	Збудник	Особливості клінічної картини
Вірусна	>90%	Вірус грипу	Гострий початок, швидке підвищення температури, озноб, головний біль, часто міалгії та артралгії
		Вірус парагрипу	Сезонність (січень-травень). Кашель грубий, нападopodobний, шумне дихання, осиплість голосу за рахунок ураження гортані
		РС-вірус	Зимово-весняна сезонність. У 20% випадків супроводжується болем у вухах, часто розвивається бронхообструктивний синдром
		Коронавіруси	Характерніше ураження ВДШ, але у пацієнтів старшого віку можливе ураження НДШ з важкою респіраторною симптоматикою
		Аденовірус	Перебіг подібний до процесу, викликаного вірусом грипу, але не відзначаються гострий початок зі швидким підвищенням температури і озноб. Виражені катаральні прояви, кон'юнктивіт, лімфаденопатія
		Риновіруси	Зазвичай легкий перебіг, переважають симптоми ураження носоглотки, рясний слиз на задній стінці ротоглотки, підвищення температури незначне
Бактеріальна	<10%	<i>B.pertussis</i> <i>B.parapertussis</i>	Частіше зустрічається у підлітків та в юнацькому віці. Маніфестує «лаючим» пароксизмальним кашлем, лихоманка не виражена, лейкоцитоз із зсувом формули вправо, затяжний кашлевий синдром
		<i>M.pneumoniae</i>	Часто - міалгії, головний біль, немотивована слабкість, фарингіт. Поступовий початок з 2-3-денним підвищенням температури. Спалахи характерні в дитячих та молодіжних колективах, затяжний кашлевий синдром
		<i>C.pneumoniae</i>	Кашель наростає поступово і довго зберігається. Перед кашлем характерні захриплість голосу за рахунок ларингіту та першіння у горлі внаслідок фарингіту
		<i>H.influenzae</i>	Наявність гнійного мокротиння
		<i>S.pneumoniae</i>	Наявність гнійного мокротиння
		<i>M.catarrhalis</i>	Виражений кашлевий синдром

**Пневмонія** – гостре інфекційне захворювання переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Найбільше практичне значення має поділ пневмонії на негоспітальну (виникає за межами стаціонару або пізніше 4 тиж після виписки із нього, або діагностована у перші 48 год від моменту госпіталізації) та госпітальну (нозокоміальну, набуту у лікувальному закладі).

Діагноз негоспітальної пневмонії (НП) є визначенням за наявності у хворого рентгенологічно підтверженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох наступних клінічних ознак: гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С; кашель з виділенням мокротиння; фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації); лейкоцитоз (більше 10×10<sup>9</sup>/л) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%). Для встановлення етіології НП проводять бактеріоскопію пофарбованого за Грамом мазка мокротиння та його культуральне дослідження, що не є обов'язковим в амбулаторних умовах [6].

Діагностована НП вимагає призначення антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальну терапію необхідно розпочинати одразу після встановлення діагнозу, особливо у пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Вибір місця лікування хворого (амбулаторно, у відділенні загального профілю або інтенсивної терапії) повинен визначатися на підставі індивідуального оцінювання кожного конкретного випадку. Вирішуючи питання про необхідність госпіталізації, важливо не лише оцінити важкість стану, але й врахувати соціальні фактори [18]. Відома низка клініко-лабораторних шкал (PORT, CURB-65, CRB-65), які з урахуванням оцінювання прогнозу НП дають рекомендації щодо вибору місця лікування. Найпростішою та доступною для практично-

го використання є шкала CRB-65, яка передбачає оцінювання клінічних параметрів: віку (>65 років); порушень свідомості; частоти дихання (≥30 хв); рівня систолічного (<90 мм рт.ст.) та діастолічного (≤60 мм рт.ст.) артеріального тиску. Ураховуючи ймовірність летального наслідку, пацієнтів розподіляють на три групи за важкістю перебігу захворювання та відповідним місцем лікування. В амбулаторних умовах можливе лікування НП легкого перебігу (за відсутності наведених вище несприятливих прогностичних факторів).

Розподіл пацієнтів з НП на клінічні групи визначає тактику лікування. Виділення груп проводиться з урахуванням наявності супутньої патології (ХОЗЛ, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, дифузні захворювання печінки і нирок з порушенням функції, хронічний алкоголізм тощо), попередньої антибактеріальної терапії (вживання системних антибіотиків протягом ≥2 послідовних днів за останні 3 міс) та тяжкості перебігу захворювання.

Для проведення емпіричної антибактеріальної терапії пацієнтам з НП доцільно використовувати антибіотики, які мають:

- високу активність щодо основних ймовірних збудників НП;
- оптимальний профіль безпеки;
- можливість створювати високі концентрації у тканинах та біологічних рідинах органів дихання;
- оптимальне співвідношення вартість/ефективність;
- зручність у застосуванні, що сприяє дотриманню хворими відповідного режиму лікування.

В амбулаторних умовах проводять лікування хворих на НП легкого перебігу I та II клінічних груп (табл. 3), пацієнти III клінічної групи з НП середньоважкого перебігу потребують направлення у терапевтичне (пульмонологічне) відділення, а хворих на НП з важким перебігом IV клінічної групи необхідно госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії.

Антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних умовах

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології та тих, хто не вживав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респіраторні віруси	Пероральне вживання: амоксицилін або макролід	Пероральне вживання: – макролід або доксициклін, або фторхінолон III-IV покоління за неефективності амінопеніциліну; – амінопеніцилін або фторхінолон III-IV покоління за неефективності макроліду
II група (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і /або тих, хто вживав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. Pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. Pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , Родина <i>Enterobacteriaceae</i> , респіраторні віруси	Пероральне вживання: амоксицилін/клавуланова кислота або цефуросиму аксетил	Пероральне вживання: додавання до β-лактаму макроліду або монотерапія фторхінолоном III-IV покоління

У разі підозри на атипову етіологію захворювання (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) першочерговим є застосування макролідів. Діагностика мікоплазмових та хламідійних пневмоній ґрунтується на виявленні особливостей клініко-рентгенологічних даних та підтвердженні серологічно або з допомогою полімеразно-ланцюгової реакції. В етіологічній структурі НП атипові збудники займають понад 15% [7]. Мікоплазмозна пневмонія найчастіше діагностується у дітей (старших 5 років) та осіб молодого віку (до 25 років). Епідеміологічні спалахи характерні для ізольованих груп населення (військовослужбовці, студенти, школярі тощо) особливо в осінньо-зимовий період. Хламідійна інфекція частіше уражає дорослих, особливо середнього та старшого віку, сезонної закономірності поширення при цьому не встановлено.

Зазвичай мікоплазмозна та хламідійна пневмонії розпочинаються з респіраторного синдрому, який проявляється:

- трахеобронхітом, назофарингітом, ларингітом;
- субфебрильною температурою тіла;
- малопродуктивним виснажливим кашлем, мізерними аускультативними даними;
- наявністю позалегенових проявів – шкірних, суглобових, гастроентерологічних, неврологічних та інших;
- нетиповими лабораторними показниками – відсутністю лейкоцитозу і нейтрофільного зсуву у периферійній крові.

Рентгеноморфологічні зміни визначаються посиленням легеневого малонка, перибронхіальною або субсегментарною інфільтрацією. Для достовірної етіологічної ідентифікації мікоплазмозної та хламідійної пневмонії необхідне проведення серологічних тестів у комплексі з молекулярно-біологічними методами, що вимагає певного часу, малодоступне і не завжди виправдане. Відсутність клінічного ефекту від стартового призначення β-лактаманного антибіотика при лікуванні НП може свідчити про ймовірність атипової етіології захворювання.

З огляду на спектр антимікробної активності, особливості фармакокінетики, добрий профіль безпеки макролідних антибіотиків, першочерговими показаннями для їхнього застосування є підозра на атипову етіологію респіраторної інфекції, непереносимість та неефективність β-лактаманних антибіотиків.

За класифікацією макроліди розрізняють залежно від хімічної структури (відповідно до числа атомів вуглецю у макроциклічному лактонному кільці виділяють 14-, 15- і 16-членні макроліди) та походження (природні або напівсинтетичні).

Спіраміцин є природним макролідом, виділеним з *Streptomyces ambofaciens*. Основу його структури складає лактонне кільце з 16 атомів вуглецю, до якого приєднано три вуглеводних залишки: форозамін, мікаміноза та мікароза.

Механізм антибактеріальної дії спіраміцину пов'язаний з порушенням синтезу білка у мікробній клітині за рахунок зв'язування із 50S-субодиницею рибосоми. На відміну від 14-членних макролідів (еритроміцин, кларитроміцин) спіраміцин здатний з'єднуватись не з одним, а з трьома доменами 50S-субодиниці, що забезпечує стійкіший зв'язок з рибосомою і тривалий антимікробний ефект [14].

Спіраміцин володіє типовим для макролідів широким спектром активності:

- щодо грампозитивних коків (*Staphylococcus spp.*, як метициліночутливих, так і метицилінорезистентних штамів; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*) та паличок (*Corynebacterium diphtheriae*);
- грамнегативних коків (*Moraxella catarrhalis*) та паличок (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*);
- деяких анаеробів (*Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Porphyrromonas spp.*, *Clostridium spp.*, *Gardnerella vaginalis*).

Особливе значення для клінічної практики має дія спіраміцину на внутрішньоклітинні патогени – *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma urealyticum*. Слід зазначити, що спіраміцин проявляє найвищу серед макролідів активність щодо *Toxoplasma gondii* та *Cryptosporidium spp.*

Основними механізмами формування резистентності мікроорганізмів до макролідів є модифікація мішені дії (зміна структури бактеріальної рибосоми) та активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс). Механізм модифікації мішені зумовлений метилюванням 23S-рибосомальної РНК під дією бактеріальних метилаз – MLS<sub>B</sub>-тип резистентності. Цей тип резистентності зумовлює стійкість бактерій до всіх макролідів (14-, 15- і 16-членних) та лінкозамідів. Спіраміцин та інші 16-членні макроліди володіють низьким потенціалом індукції метилаз, тому при їхньому застосуванні існує нижча ймовірність розвитку резистентності, зумовленої цим механізмом. Інший механізм резистентності – ефлюкс, зумовлений *mef*-генами, перше за все характерний для стрептококів (БГСА, пневмококів). Відомо, що виведенню з клітини підлягають тільки 14- і 15-членні макроліди, а 16-членні (зокрема спіраміцин) зберігають свою активність. Таким чином, спіраміцин може проявляти активність щодо грампозитивних коків (стрептококів і пневмококів), стійких до 14- та 15-членних макролідів [8].

Вартий уваги так званий «парадокс спіраміцину» – феномен невідповідності між помірною мікробіологічною активністю спіраміцину *in vitro* і його високою клінічною ефективністю, що зумовлений цілою низкою унікальних особливостей цього АБП [15], а саме:

- створення і тривале збереження високих концентрацій у тканинах;
- накопичення у великих кількостях внутрішньоклітинно, що забезпечує бактерицидний ефект щодо внутрішньоклітинних збудників, депонується у макрофагах і нейтрофільних гранулоцитах, спіраміцин надходить у вогнище запалення; окрім того, він посилює фагоцитарну активність;
- яскраво виражений постантибіотичний ефект (у цьому відношенні спіраміцин має перевагу над іншими макролідами);
- імуномодуючий ефект, який полягає у здатності знижувати утворення інтерлейкіну-2 і стимулювати фагоцитоз.

До переваг фармакокінетики спіраміцину відносять низький рівень зв'язування з білками плазми (15–18%), що дозволяє препарату швидко переміщуватись із судинного русла у тканини. Висока ліпофільність спіраміцину також сприяє його доброму проникненню у тканини і середовища [9]. Спіраміцин здатний накопичуватись у різних відділах респіраторного тракту [11]. У високих концентраціях, які значно перевищують концентрації у крові, даний препарат визначається у тканинах верхніх відділів дихальних шляхів – мигдаликах, аденоїдах, слизових оболонках придаткових пазух носа, особливо при їхньому запаленні чи гіперплазії, і в нижніх відділах – у легеневій тканині (нормальній та ателектазованній), бронхіальному секреті, мокротинні. Спіраміцин добре проникає в альвеолярні макрофаги і рідину, яка вистилає альвеоли, створюючи високі концентрації. З підвищенням дози препарату відбувається пропорційне збільшення внутрішньоклітинних концентрацій засобу. Окрім того, внутрішньоклітинної спіраміцин не підлягає клітинному метаболізму і знаходиться у клітинах в активному стані. Наведені фармакокінетичні особливості спіраміцину обґрунтовують його високу ефективність при інфекціях дихальних шляхів.

Серед макролідних антибіотиків спіраміцин демонструє високий профіль безпеки. Даний засіб не володіє прокінетичною активністю, тому значно рідше викликає небажані

реакції з боку травного тракту. Ймовірність порушень функції печінки при використанні спіраміцину вкрай низька, оскільки 16-членні макроліди, на відміну від 14-членних препаратів, метаболізуються без утворення гепатотоксичних нітрозоланових форм [12]. У зв'язку з мінімальним рівнем метаболізму в печінці спіраміцин не впливає на активність ферментної системи цитохрому P450. Тому під час його застосування відсутній ризик міжлікарських взаємодій, який характерний перш за все 14-членним макролідам. Перевагою спіраміцину є його безпечно застосування вагітними. В експерименті продемонстровано відсутність тератогенних та ембріотоксичних властивостей спіраміцину. Безпека спіраміцину для плода підтверджена клінічним багаторічним досвідом його застосування у вагітних з токсоплазмозом.

У клінічній практиці спіраміцин застосовують при лікуванні інфекційних захворювань верхніх та нижніх відділів дихальних шляхів, ротової порожнини, шкірних та урогенітальних інфекцій, токсоплазмозу, а також при лікуванні криптоспоридіозу у пацієнтів з імунодефіцитом. Спіраміцин також призначають для профілактики менінгококового менінгіту у осіб, які мали контакт з хворими на менінгіт, та профілактики ревматизму у пацієнтів з алергією на β-лактаміні антибіотики.

Оригінальний препарат спіраміцину зареєстрований під торговою назвою Роваміцин®. Основною формою випуску є таблетки, вкриті оболонкою, по 1 500 000 МО і 3 000 000 МО. Дорослим Роваміцин® призначають по 6–9 млн МО 2–3 рази на добу; дітям старше 6 років – по 1,5–3 млн МО на 10 кг маси тіла 2–3 рази на добу.

## ВИСНОВКИ

За тривалий період використання спіраміцин зарекомендував себе ефективним та безпечним антибіотиком при лікуванні інфекцій дихальних шляхів у різних категоріях пацієнтів, у тому числі у дітей, вагітних, пацієнтів похилого віку. Низка клінічно значущих особливостей препарату Роваміцин®, а саме: активність щодо типових та атипичних збудників інфекцій дихальних шляхів; низький рівень резистентності; оптимальна фармакокінетика (високі концентрації у тканинах та внутрішньоклітинно, низький рівень лікарських взаємодій); сприятливий профіль безпеки дозволяють успішно застосовувати даний природний макролідний антибіотик при лікуванні респіраторних інфекцій в амбулаторній практиці.

## Рациональная антибиотикотерапия острых респираторных инфекций в амбулаторной практике

**У.Б. Чуловская, О.С. Толох**

Обоснован выбор оптимальной антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях – важное и ответственное задание врача амбулаторной практики. Макролидные антибиотики являются препаратами выбора во многих случаях инфекционной патологии органов дыхания. Антимикробный спектр, фармакокинетические параметры, профиль безопасности спирамицина, классического представителя 16-членных макролидов, позволяют успешно применять его для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей.

**Ключевые слова:** респираторные инфекции, антибактериальная терапия, макролиды, спирамицин.

## Rational antibiotic therapy of acute respiratory infections in outpatient practice

**U.B. Chulovska, O.S. Tolokh**

The choice of optimal antibiotic therapy in acute respiratory infections is an important and responsible job physician outpatient practices. Macrolide antibiotics are the drugs of choice in many cases of infectious diseases of the respiratory system. Antimicrobial spectrum, pharmacokinetic parameters and safety profile of spiramycin, classic representative of 16-membered macrolides, allow you to use it successfully for the treatment of community-acquired respiratory tract infections.

**Key words:** respiratory infections, antibacterial therapy, macrolides, spiramycin.

## Сведения об авторах

**Чуловская Ульяна Богдановна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322)36-89-42

**Толох Ольга Степановна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 60-30-66

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 143–151.
2. Белов Б.С. А-стрептококковый тонзилит: вопросы антибактериальной терапии // Consilium medicum Ukraina. – 2013. – Т. 7, № 1. www.consilium-medicum.com.ua.
3. Березняков И.Г. Антибактериальная терапия внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов // Болезни и антибиотики. – 2010. – № 1 (3). – С. 84–95.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16 липня 2014 року № 499 «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції.»
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11 лютого 2016 року № 85 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит».
6. Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Навчальний посібник / за ред. Фещенка Ю.І. – К., 2013. – 171 с.
7. Синопальников А.И. «Атипичные» возбудители и «атипичные» пневмонии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 3. – С. 10–14.
8. Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. Потенциал применения спирамицина в современной клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Том 11, № 3. – С. 218–238.
9. Страчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной химиотерапии (классика и современность) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Том 7, № 3. – С. 286–297.
10. Тонзиллофарингиты / Х.Т. Абдулкеримов, Т.И. Гаращенко, В.И. Кошель, С.В. Рязанцев, В.М. Свистушкин; под ред. С.В. Рязанцева. – СПб.: Полифорум Групп, 2014. – 40 с.
11. Bergogne-Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. // J Antimicrob Chemother 1988; 22 (Suppl.B): 117–122.
12. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin. // Drug Invest 1993; 6 (Suppl. 1):43–48.
13. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012 Mar (23):1–298.
14. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
15. Smith C.R. The spiramycin paradox. // J Antimicrob Chemother 1988; 22 (Suppl.B): 141–144.
16. Spurling G.K. et al.// Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Apr 30; 4: CD 004417.
17. Wenzel R.P., Fowler A.A.// NEJM. – 2006. – Vol. 355. – P. 2125–2130.
18. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl.6): 1–59.

Статья поступила в редакцию 13.12.2016