УДК: 616.211/.232-022-08-039.57:615.33

Раціональне застосування антибіотиків при інфекціях дихальних шляхів в амбулаторній практиці

Л.В. Хіміон, О.Б. Ященко, С.В. Данилюк, Т.О. Ситюк
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті викладені питання етіології позалікарняних інфекцій, резистентності збудників до антимікробних препаратів, сучасні рекомендації з емпіричної терапії позалікарняних інфекцій дихальних шляхів і, зокрема щодо особливостей ведення хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах.
Ключові слова: *позалікарняні інфекції, антимікробні препарати, антибіотикорезистентність, негоспітальні пневмонії, макроліди, азитроміцин, Хемоміцин®.*

Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) мають тенденцію до неухильного зростання. Гострі інфекції дихальних шляхів є найбільш частими захворюваннями в амбулаторній практиці, з якими зустрічаються лікарі загальної практики–сімейні лікарі (ЗП–СЛ). У переважній більшості випадків при даному захворюванні призначають антибіотики. Близько 75% призначень антимікробних препаратів (АМП) в амбулаторній практиці припадає на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) [19, 37]. Водночас не всі гострі ІДШ мають бактеріальну етіологію. Частину інфекцій спричинюють віруси, на які антибіотики не діють. За даними різних фармакоепідеміологічних досліджень, у 20–50% випадків ГРІ призначення антибіотиків визнано невиправданим [11, 35].

Антимікробні засоби відносять до лікарських препаратів, ефективність яких є найбільш очевидною. Впровадження антибіотиків у медичну практику зумовило зниження летальності при найбільш важких і широко поширених інфекційних хворобах. Проте на тлі необґрунтованого і надмірного застосування АМП як засобів профілактики в медицині, засобів самолікування широкими колами населення, засобів стимуляції росту тварин і птахів у сільському господарстві стали поширюватися мікроорганізми, стійкі до багатьох, а іноді і до всіх антибіотиків. Така ситуація дозволила фахівцям висловити побоювання про наближення «постантибіотичної ери». Усвідомлення загрози резистентності знайшло відображення у прийнятому Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я у 2001 році документі «Глобальна стратегія щодо стримування резистентності». Актуалізуючи проблему антибіотикорезистентності, експерти ВООЗ попереджають лікарів і суспільство про реальність настання «доантибіотичної ери», коли інфекційні захворювання знову стануть невиліковними.

Формування стійкості мікробів до антибіотиків є багатофакторним процесом. Використання АМП супроводжується селективним тиском на збудників захворювання, що веде до зростання їхньої стійкості до призначених антибіотиків і зниження їхньої ефективності. Більш глобальним за наслідками феноменом є формування стійкості не тільки у бактерій – збудників інфекції, а й серед представників сапрофітної мікрофлори, які не є етіологічно значущими. Цей феномен отримав назву «супутній збиток» (collateral damage) антибіотикотерапії.

В Україні у період 2011–2013 рр. проведене проспективне багатоцентрове дослідження SOAR (The Survey of Antibiotic Resistance) із централізованим визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків у референтній лабораторії.

Мета дослідження: вивчити поширеність антибіотикорезистентних (стосовно амоксициліну, амоксициліну/клавуланоату, макролідів, фторхінолонів, пеніциліну) штамів *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*, виділених у дітей та дорослих з позалікарняними інфекціями дихальних шляхів з різних регіонів України.

Найбільш активними антибіотиками щодо *S.pneumoniae* були амоксицилін/клавуланат (100%), цефтриаксон (100%), левофлоксацин (100%), більш низька активність відзначена у цефуроксима (95,5%), перорального пеніциліну (87,3 %). Помітно знизилася активність макролідів: азитроміцину (88,1%), кларитроміцину (88,1%), еритроміцину (88,1%). Тільки 9,7% штамів *S.pneumoniae* були чутливі до триметоприм/сульфаметоксазолу [9, 17].

Причини надмірного призначення і застосування антибіотиків у разі гострих респіраторних інфекцій [5]**:**

- недостатнє вивчення у медичних вузах питань раціонального застосування антибіотиків і проблеми антибіотикорезистентності;
- недостатня поінформованість лікарів про етіологію респіраторних інфекцій;
- переоцінка ефективності антибіотиків при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів, які мають схильність до спонтанного вирішення;
- наполегливість пацієнтів або батьків – понад 90% під час візиту до лікаря очікують призначення антибіотика;
- недооцінка небажаних лікарських реакцій при застосуванні антибіотиків;
- роль аптечних працівників, що сприяють придбанню пацієнтами антибіотиків;
- безрецептурний відпуск антимікробних препаратів в аптеці;
- взаємодія лікарів з фармацевтичними компаніями;
- недостатнє інформування населення про небезпеку самолікування антибіотиками і відсутність залучення суспільства в проблему поширення антибіотикорезистентності.

Переоцінка практичними лікарями ефективності антибіотиків при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів і бронхіті пояснюється високою частотою спонтанного одужання пацієнтів і хибною думкою лікарів, що антибіотики запобігають розвитку бактеріальної суперінфекції при вірусних захворюваннях [11, 35, 37]. Слід виділити потенційну користь і шкоду призначення системних антибіотиків при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів, що характеризуються високим рівнем спонтанного одужання (табл. 1).

Таблиця 1

Потенційна користь і шкода призначення системних антибіотиків при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів

Потенційна користь	Потенційна шкода
• Можливе запобігання ускладнень захворювання • Потенційна ефективність у низки пацієнтів • Більш швидке зникнення симптомів і термінів одужання у деяких випадках	• Алергійні реакції та інші ускладнення, у тому числі важкі і життєво небезпечні • Порушення мікробіоценозу • Селекція і поширення резистентних штамів бактерій як у конкретних пацієнтів, так і в популяції • Необґрунтоване збільшення вартості лікування

Низка плацебо-контрольованих досліджень у дорослих пацієнтів і дітей з гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів не виявили суттєвих переваг антибіотиків як в частоті одужання, так і в терміни зникнення симптомів захворювання [11, 20, 23, 43]. Доведено, що антибіотики при вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів не запобігають бактеріальним ускладненням, таким, як пневмонія або гострий середній отит. Деякі серйозні ускладнення гострого риносинуситу, такі, як менінгіт і абсцес мозку дуже рідкісні. На сьогодні відсутні дані, що підтверджують ефективність антибіотиків у профілактиці розвитку цих ускладнень [23, 45].

Якщо користь від застосування системних антибіотиків при багатьох гострих респіраторних інфекціях здається сумнівною, то потенційну шкоду невиправданої антибіотикотерапії складно переоцінити. Побічні ефекти на тлі застосування антибіотиків спостерігаються достатньо часто, особливо з боку травного тракту.

Деякі побічні ефекти можуть навіть нести загрозу життю: подовження інтервалу QT, що спостерігається при застосуванні деяких макролідів (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин) і фторхінолонів (спарфлоксацин, грепафлоксацин) [22].

Алергійні реакції при застосуванні пеніцилінів спостерігають приблизно у 5% випадків. Застосування фторхінолонів пов'язане з ризиком хондро- і артротоксичності, але найбільш небезпечним є гепатотоксичний ефект цих антибіотиків. Описані випадки тяжкого ураження печінки, які можуть мати летальні наслідки, на тлі застосування тровафлоксацину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину [30]. Деякі алергійні реакції спостерігаються рідко, але потенційно фатальні, наприклад, синдром Стівенс–Джонсона на тлі застосування ко-тримоксазолу.

Останнім часом особливо актуальною постала проблема антибіотикоасоційованої діареї та псевдомембранозного коліту, спричинених токсинопродукуючими штамами *Clostridium difficile*. Ця суперінфекція характеризується важким перебігом і супроводжується високим ризиком фатальних ускладнень. Даний стан може виникнути під час або після лікування практично будь-яким антибактеріальним препаратом, але ризик істотно вище у разі застосування фторхінолонів і лінкозамідов. Нарешті, надмірне застосування антибіотиків спричинює виникнення резистентних штамів мікроорганізмів, зокрема найбільш значущих респіраторних патогенів – *Streptococcus pneumoniae і Streptococcus pyogenes* [11, 21, 27].

З огляду на зазначене вище, першочерговим завданням для реалізації стримування антибіотикорезистентності є обмеження використання антимікробних препаратів у цілому і зміна структури їхнього призначення зокрема, з пріоритетом на застосування антибіотиків, які меншою мірою спричинюють селекцію резистентних мікроорганізмів.

Заходи, спрямовані на зменшення використання антимікробних препаратів в амбулаторній практиці [5]**:**

1. Проведення освітніх програм для лікарів загальної практики–сімейних лікарів з діагностики, етіології і природного перебігу інфекційних захворювань, сучасних тенденцій поширення антибіотикорезистентності, безпеки антибіотиків і тактики симптоматичної і патогенетичної терапії респіраторних інфекцій.
2. Рекомендації щодо виключення призначення антибіотиків при вірусних інфекціях дихальних шляхів і відстроченому призначенню антибіотиків при легких бактеріальних інфекціях верхніх дихальних шляхів [3].
3. Рекомендації щодо обмеження призначення антибіотиків широкого спектра без обґрунтованих показань, обмеження тривалості терапії та виключенню необґрунтованих комбінацій антимікробних препаратів.
4. Використання прогностичних шкал, експрес-тестів і біохімічних маркерів бактеріальної інфекції.
5. Адекватне використання засобів симптоматичної і патогенетичної терапії гострих інфекційних захворювань.
6. Інформування пацієнтів і населення з питань етіології і перебігу інфекцій, проблеми антибіотикорезистентності, небезпеки самостійного і безконтрольного застосування антимікробних препаратів.
7. Реальне обмеження безрецептурного продажу антимікробних препаратів в аптеках.
8. Інформування населення про користь вакцинопрофілактики сезонного грипу, пневмококових і гемофільних інфекцій.

Показання до призначення АМП при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів

Показанням для призначення АМП є документована або передбачувана бактеріальна інфекція. Наявність неспецифічних симптомів респіраторної інфекції (нежить, закладеність носа, першіння у горлі, кашель), як і окремих симптомів системної запальної реакції (лихоманка, лейкоцитоз, нейтрофільоз, збільшення ШОЕ), не завжди є відображенням бактеріального запалення (такі самі симптоми характерні для вірусних інфекцій дихальних шляхів) і не в усіх випадках вимагає обов'язкового невідкладного призначення АМП [3].

Для вирішення питання щодо характеру системної запальної реакції і доцільності призначення антибіотика у складних випадках рекомендують дослідити рівень у крові біохімічних маркерів бактеріального запалення – прокальцитоніну і С-реактивного білка.

У певних ситуаціях знання етіології респіраторних інфекцій дозволяє виключити необґрунтоване призначення АМП. Це, насамперед, стосується захворювань з виключно вірусною етіологією, при яких користь від призначення антибактеріальних препаратів сумнівна. При деяких інфекціях можливі як бактеріальна, так і вірусна етіологія – призначення антибіотика в таких ситуаціях має бути ретельно обґрунтованим і може бути виправданим при високому ризику ускладнень або поганому прогнозі захворювання. В інших випадках виправдана вичікувальна тактика – відстрочене призначення антибіотика через 5–7 днів при збереженні або посиленні симптоматики на тлі адекватної симптоматичної та патогенетичної терапії [3].

При деяких інфекціях дихальних шляхів за наявності доказів переважно бактеріальної інфекції призначення ан-

Таблиця 2

Етіологія гострих інфекцій дихальних шляхів і тактика лікаря

Етіологія	Переважно вірусна	Вірусна або бактеріальна	Переважно бактеріальна
Захворювання	Риніт Ларингіт Фарингіт Трахеїт	Тонзиліт Синусит Бронхіт	Пневмонія Загострення ХОЗЛ
Тактика лікаря	Антимікробні препарати (системні або місцеві) не показані	Антибіотики показані пацієнтам групи ризику. В інших випадках – симптоматична і відстрочена антибактеріальна терапія (рекомендації NICE, 2008) [34].	Призначення антибіотика обов'язкове в максимально короткі терміни після встановлення діагнозу

тибіотика є обов'язковим у максимально короткі терміни після встановлення діагнозу (табл. 2).

Раціональний вибір антибактеріальних препаратів при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів

Адекватна емпірична антибактеріальна терапія передбачає ефективну дію щодо найбільш актуальних збудників інфекційного процесу в достатній дозі з урахуванням ризику інфікування полірезистентними збудниками.

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 інфекцій етіологія цих захворювань цілком передбачувана і включає обмежений перелік потенційних збудників:

- пневмонія: *Streptococcus pneumonia*. Рідше – *Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Staphylococcus aureus;*
- загострення ХОЗЛ: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumonia*. Рідше – *ентеробактерії*;
- гострий риносинусит: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae;*
- гострий тонзиліт: *Streptococcus pyogenes*.

При інших рівних умовах слід підбирати антибактеріальний препарат найбільш вузького спектра активності, оскільки невиправдане застосування антибіотиків широкого спектра дії супроводжується високим ризиком селекції антибіотикорезистентних штамів патогенів та сапрофітної мікрофлори, а також більш високим ризиком розвитку інших небажаних реакцій.

Тому при гострих неускладнених інфекціях у пацієнта без коморбідності і ризику наявності резистентної флори доцільно і економічно виправдано призначення антибіотика вузького спектра дії, здатного пригнічувати найактуальніші збудники захворювання [5]:

- пневмонія: амоксицилін (комбінація пеніцилінів з макролідами на першому етапі лікування недоцільна);
- загострення ХОЗЛ: амоксицилін або амоксицилін/клавуланат;
- гострий риносинусит: амоксицилін;
- гострий тонзиліт: амоксицилін або феноксиметилпеніцилін.

Проте у деяких пацієнтів з позалікарняними інфекціями спостерігається більш високий ризик розвитку інфікування антибіотикорезистентними штамами. Зазвичай у таких пацієнтів можна простежити недавній контакт, пов'язаний з медичними установами, або вживання антибіотиків.

Фактори ризику позалікарняних інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними збудниками:

- вживання антибіотиків з будь-якого приводу протягом попередніх 3 міс;
- госпіталізація протягом попередніх 3 міс;
- перебування у будинках тривалого догляду;
- діти молодшого віку, які відвідують дошкільні установи;
- лікування в денних стаціонарах;
- лікування гемодіалізом.

З метою подолання стійких штамів пневмококів хворим з факторами ризику резистентності рекомендовано збільшити добову дозу амоксициліну у дорослих пацієнтів до 3 г (по 1 г кожні 8 год), у дітей – до 80–90 мг/кг; амоксицилін/клавуланат – до 3–4 г.

Як додатковий фактор подолання антибіотикорезистентності розглядають призначення амінопеніцилінів в оптимізованій лікарській формі з підвищеною біодоступністю. Доцільно не призначати макролідні антибіотики (14- і 15-членні). Практично не відзначається стійкості пневмококів до антипневмококових фторхінолонів – моксифлоксацину (400 мг/добу), левофлоксацину (750–1000 мг/добу). Слід пам'ятати, що застосування фторхінолонів супроводжується серйозним ризиком розвитку клостридіальної суперінфекції, а також ускладнює діагностику туберкульозу.

Пацієнтам з інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів і ризиком антибіотикорезистентних збудників не слід призначати макролідні антибіотики і цефалоспорини II покоління (цефуроксим аксетил, цефаклор), для яких характерна повна перехресна стійкість пневмококів з бензилпеніциліном.

Дозування антимікробних препаратів при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів

Основні режими дозування антибактеріальних препаратів наведені в інструкції для медичного застосування, де рекомендовані дози антибіотика розраховані на підставі фармакокінетики і фармакодинаміки для чутливих до антибактеріальних препаратів мікроорганізмів. Згодом відбувається закономірний процес зниження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків (що відображується у збільшенні МПК) і поява стійких штамів, проте рекомендований режим дозування не зазнає корекції в інструкції.

При підвищенні МПК мікроорганізмів для підтримання клінічного ефекту антибіотика на минулому рівні необхідно збільшити його концентрацію у крові (для антибіотиків з концентраційно-залежною антимікробною дією) або збільшити кратність його вживання (для антибіотиків з часо-залежною дією). Це пояснює практику призначення деяких антимікробних препаратів у дозах, що перевищують рекомендовані в медичній інструкції. На сьогодні обґрунтованим є призначення бета-лактамних антибіотиків у збільшеній дозі при ризику полірезистентних пневмококів, а також призначення левофлоксацину в добовій дозі 750–1000 мг при лікуванні цих інфекцій.

І навпаки, низку дозувань антибіотиків, що допускаються в інструкції для медичного застосування слід розглядати як субоптимальні і неадекватні для лікування певних інфекцій (табл. 3).

СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА №2 (70), 2017
ISSN 2307-5112

Таблиця 3

Субтерапевтичні і неадекватні дози антибактеріальних препаратів

Антибіотик	Неадекватні режими дозування	Інфекції
Амоксицилін	250 мг з інтервалом 8 год; у дітей 20-39 мг/кг на добу	Респіраторні інфекції
Амоксицилін/клавуланат	250/125 мг з інтервалом 8 год; у дітей 20-39 мг/кг на добу (за амоксициліном)	Респіраторні і сечові інфекції
Амоксицилін/клавуланат	500/125 мг з інтервалом 8 год	Респіраторні інфекції при ризику резистентних пневмококів
Цефуроксим аксетил	500 мг на добу	Респіраторні інфекції
Азитроміцин	У дорослих 250 мг на добу	Пневмококові і стрептококові інфекції
Азитроміцин	У дітей 30 мг/кг за 3 дні	Стрептококові інфекції (БГСА-тонзиліт)
Кларитроміцин	500 мг на добу	Респіраторні інфекції
Левофлоксацин	250 мг на добу	Респіраторні інфекції та пієлонефрит
Левофлоксацин	500 мг на добу	Респіраторні інфекції при ризику резистентних пневмококів

Шлях введення антимікробних препаратів при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів

Антибіотики слід застосовувати відповідно до офіційної інструкцією. Основні шляхи введення: внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, пероральний. Інші шляхи введення не мають доведених переваг у порівнянні з традиційними і не повинні застосовуватися.

Основний спосіб призначення антибіотиків в амбулаторній практиці – пероральний. Сучасні оральні лікарські форми антибактеріальних препаратів характеризуються високою біодоступністю (або усмоктуваністю з травного тракту).

Показання для призначення антимікотиків

У пацієнтів без специфічних факторів ризику (нейтропенії на тлі застосування цитостатиків, трансплантації кровотворних стовбурних клітин, трансплантації печінки тощо) відсутній ризик розвитку інвазивного мікозу на тлі застосування антибіотиків, тому рутинна первинна антифунгальна профілактика не рекомендується.

Ризик розвитку місцевого кандидозу (порожнини рота, сечових шляхів, статевих органів) при застосуванні антибіотиків невисокий (не перевищує 5%), що також пояснює недоцільність рутинного призначення протигрибкових препаратів під час або після курсу антибактеріальної терапії.

Призначення для профілактики інвазивного або місцевого кандидозу полієнових антибіотиків, що не адсорбуються (ністатину, натаміцину та ін.) неефективно і недоцільно, так само як і застосування флуконазолу у добовій дозі менше 400 мг, або пероральне призначення кетоконазолу.

Виділення грибів з нестерильних локусів (мокротиння) за відсутності клінічних симптомів інфекції не є обґрунтуванням для призначення системних антимікотиків.

Критерії та термін оцінювання ефективності антибактеріальної терапії

Оцінювання ефективності лікування слід проводити у термін від 48 до 72 год після початку антибактеріальної терапії, орієнтуючись на динаміку проявів синдрому системної запальної реакції і симптомів інтоксикації. До цього часу стартову емпіричну терапію міняти не слід. Виняток становлять випадки швидкопрогресуючого погіршення стану пацієнта або отримання результатів мікробіологічного дослідження, які потребують корекції антибактеріальної терапії.

Корекцію емпіричного режиму антибактеріальної терапії слід проводити через 48–72 год після початку лікування у разі відсутності клінічного поліпшення.

Тривалість антибактеріальної терапії, критерії відміни

Остаточне оцінювання ефективності антибактеріальної терапії інфекцій і рішення про її достатність виносять на підставі комплексного вивчення динаміки клінічних та лабораторних показників.

Обґрунтуванням для припинення антибактеріальної терапії можуть бути наступні критерії її достатності:

- нормалізація температури (максимальна температура нижча 37,5 °С);
- регрес основних симптомів інфекції;
- позитивна динаміка основних лабораторних показників (зниження лейкоцитозу, нейтрофільозу, зменшення зсуву вліво);
- ерадикація збудника з крові або інших стерильних локусів, зменшення кількості бактерій у нестерильному локусі (мокротиння).

Важливу інформацію щодо доцільності скасування антибіотиків можна отримати при дослідженні в динаміці концентрацій прокальцитоніну і С-реактивного білка (з урахуванням його неспецифічності). Нормалізація рівня цих показників, або зниження більше ніж на 90% від вихідного рівня, є вагомим аргументом на користь припинення антибактеріальної терапії.

Збереження окремих симптомів і ознак інфекції (субфебрильна лихоманка, сухий кашель, сухі хрипи у легенях, виділення невеликої кількості слизово-гнійного мокротиння), зміна лабораторних показників (помірний лейкоцитоз без зсуву, підвищення ШОЕ), а також залишкова інфільтрація на рентгенограмі при пневмонії не можуть служити безумовним обґрунтуванням для продовження антибактеріальної терапії або її заміни. Персистування початкового збудника в малій кількості (10^2–10^3 КУО/мл) у нестерильному локусі, або поява в нестерильному локусі нового мікроорганізму за відсутності клінічних ознак інфекції також не є обґрунтуванням для продовження або зміни антибактеріальної терапії.

У більшості клінічних ситуацій обґрунтовано застосування антимікробних препаратів протягом 5–7 діб. Тривалість антибактеріальної терапії різних позалікарняних інфекцій у дорослих і дітей залежить і від нозологічного діагнозу.

Засоби, що мають антимікробну активність, але не рекомендовані для лікування бактеріальних інфекцій в амбулаторній практиці

Обґрунтуванням включення антибактеріального препарату в Формуляри і рекомендації з лікування є задокументована антимікробна активність проти найбільш актуальних

збудників з урахуванням сучасного стану антибіотикорезистентності, а також задокументована клінічна ефективність у контрольованих рандомізованих дослідженнях. Тому призначення ко-тримоксазолу при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів на сьогодні є необґрунтованим, оскільки до даних препаратів виявляють високий рівень стійкості збудників цих інфекцій [9, 17].

Також для лікування респіраторних інфекцій не можна призначати гентаміцин, оскільки до даного антибіотика природно стійкі пневмококи – основні збудники цих інфекцій.

Пероральні цефалоспорини II покоління на сьогодні мають призначатися з урахуванням регіональної антибіотикорезистентності. Отримані дані про високий рівень стійкості *S.pneumoniae*, що спостерігається у більшості регіонів світу, у тому числі в країнах Східної Європи, Азії, Росії. Існує практично повна перехресна стійкість між бензилпеніциліном і цефалоспоринами II покоління. У даний час цефалоспорини II покоління виключені з більшості практичних рекомендацій з лікування респіраторних інфекцій [5].

Дуже низькою біодоступністю характеризується ампіцилін для перорального застосування, тому його застосування для лікування респіраторних інфекцій є недоцільним. З амінопеніцилінів високою біодоступністю при вживанні всередину характеризується амоксицилін.

Негоспітальна пневмонія

Слід звернути увагу на патологію, з якою часто стикаються сімейні лікарі, а саме на негоспітальну пневмонію (НП). Наш досвід роботи з лікарями загальної практики–сімейними лікарями свідчить, що не дивлячись на наявність чітких вітчизняних та міжнародних стандартів діагности та лікування НП, безперервній професійній освіті, на жаль, рівень підготовки лікарів з цих питань є недостатнім. Особливо це стосується питань раціональної антибіотикотерапії НП.

Під НП слід розуміти гостре захворювання, що виникло у позалікарняних умовах, тобто поза стаціонаром або ≥4 тиж після виписки з нього, або діагностоване у перші 48 год від моменту госпіталізації, або розвинулось у пацієнта, що не знаходився в будинках престарілих/відділеннях тривалого медичного спостереження ≥14 діб, що супроводжується симптомами інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння, можливо гнійного, біль у грудній клітці, задишка) і рентгенологічними ознаками свіжих вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Критерії діагнозу

Діагноз НП є визначеним за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох клінічних ознак із наведених нижче:

- гострий початок захворювання (температура тіла > 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 (>10×10^9/л) та/або паличкоядерний зсув (>10%).

Слід прагнути до клініко-рентгенологічного підтвердження діагнозу НП. Необхідно враховувати і ймовірність відомих захворювань або патологічних станів із подібними синдромами. За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз НП є неточним/невизначеним.

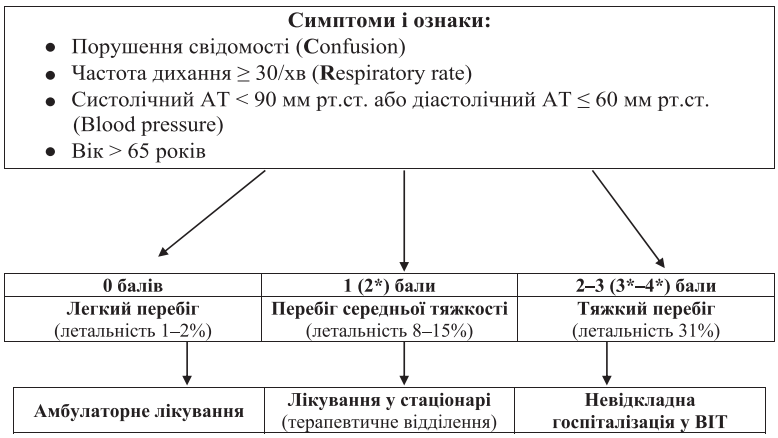
Якщо при обстеженні пацієнта з лихоманкою, скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння і/або біль в грудній клітці рентгенологічне дослідження виявляється недоступним і відсутня відповідна локальна симптоматика (вкорочення/тупість перкуторного звуку над ураженою ділянкою легені, бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів або інспіраторна крепітація, що вислуховується локально, посилення бронхофонії і голосового тремтіння), то припущення про НП стає маловірогідним.

Діагностика НП, що базується на результатах фізикального обстеження і рентгенологічного дослідження, може бути прирівняна лише до синдромного діагнозу; нозологічним він стає лише після визначення збудника захворювання. Певну допомогу для прогнозування етіології НП може надати вивчення епіданамнезу.

Оцінка тяжкості перебігу НП та вибір місця лікування хворого

Первинне оцінювання тяжкості стану пацієнтів із НП визначає тактику подальшого ведення, діагностики та лікування.

Після встановлення діагнозу НП важливим є *вибір місця лікування*. Згідно принципів ведення дорослих пацієнтів на НП значна їхня кількість може лікуватися в амбулаторних умовах. Особливе значення приділяється визначенню критеріїв або показань до госпіталізації, які базуються на низці відомих клініко-лабораторних шкал. Простою та доступною для застосування в амбулаторних умовах є прогностична



Мал. 1. Алгоритм оцінювання ризику несприятливого наслідку та вибору місця лікування при НП (шкала CRB-65 зі змінами)
Примітка: * – для осіб старше 65 років.

Таблиця 4

Групи хворих на негоспітальну пневмонію та ймовірні збудники захворювання

Характеристика пацієнтів	Місце лікування	Ймовірні збудники
I група - НП легкого перебігу в осіб молодого та середнього віку без супутньої патології, які не вживали за останні 3 міс антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *H. influenzae* *C. pneumoniae* Респіраторні віруси
II група - НП легкого перебігу в осіб середнього та старшого віку із супутньою патологією і/або тих, які приймали за останні 3 міс антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	*S. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* *S. aureus* *Enterobacteriaceae* Респіраторні віруси
III група - НП середньотяжкого перебігу	Лікування в умовах стаціонару: відділенні загального профілю (терапевтичне або пульмонологічне)	*S. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* *S. aureus* *M. pneumoniae* *Enterobacterioceae* Респіраторні віруси
IV група - НП тяжкого перебігу	Лікування в умовах стаціонару: відділення інтенсивної терапії	*S. pneumoniae* *Legionella spp.* *S. aureus* *Enterobacteriaceae* Респіраторні віруси

шкала CRB-65. В її основі лежить модифікована шкала Британського торакального товариства, в якій передбачена оцінка 4 параметрів: віку, порушень свідомості, частоти дихання, рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску. Виходячи з вірогідності летального наслідку пацієнтів розподіляють на три групи, кожна з яких відповідає певній тяжкості перебігу захворювання і для якої рекомендують переважне місце лікування (мал. 1). Мінімальна кількість балів за цією шкалою становить 0, максимальна – 4 бали.

Під час прийняття рішення щодо тяжкості пацієнта з НП і про місце його лікування можуть бути використані критерії синдрому системної запальної реакції (СЗР) [14, 15].

Критеріями для діагностики синдрому СЗР є наявність двох або більше з таких критеріїв:

- температура тіла > 38 °С або <36 °С;
- частота серцевих скорочень > 90 уд/хв;
- ЧД> 20/хв або рівень $PaCO_2$ <32 мм рт.ст.;
- число лейкоцитів периферійної крові (>12×10^9/л або <4×10^9/л або >10% паличкоядерних форм).

Будь-яка з прогностичних шкал може бути лише орієнтиром у виборі місця лікування і в кожному конкретному випадку це питання лікар повинен вирішувати індивідуально.

Госпіталізація при встановленому діагнозі НП показана за наявності хоча б однієї з наступних ознак:

1. Дані фізикального обстеження: ЧД ≥30/хв; САТ <90 мм рт.ст.; ДАТ ≤60 мм рт.ст.; ЧСС ≥125/хв; температура тіла <35,5 °С або ≥39,9 °С; порушення свідомості.

2. Лабораторні та рентгенологічні дані:

- кількість лейкоцитів у периферійній крові <$4{,}0\times10^9$/л або >$20{,}0\times10^9$/л;
- SaO_2 <92% (за даними пульсоксиметрії), PaO_2 <60 мм рт.ст. та/або $PaCO_2$ > 50 мм рт.ст.;
- креатинін сироватки крові >176,7 мкмоль/л або азот сечовини >7,0 ммоль/л;
- пневмонічна інфільтрація, що локалізується більше ніж в одній частці;
- наявність порожнини (порожнин) розпаду;
- плевральний випіт;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях (збільшення розмірів інфільтрації > 50% протягом найближчих 2 діб);
- Ht <30% або Hb <90 г/л;
- позалегеневі вогнища інфекції (менінгіт, септичний артрит тощо);
- сепсис або поліорганна недостатність, що проявляється метаболічним ацидозом (pH <7,35) і коагулопатією.

3. Неможливість адекватного нагляду та виконання усіх лікарських рекомендацій у домашніх умовах.

4. Вагітність.

Питання про перевагу стаціонарного лікування НП розглядають у випадках:

- вік старше 60 років;
- наявність супутніх захворювань;
- неефективність стартової антибактеріальної терапії;
- бажання пацієнта і/або членів його родини.

У тих випадках, коли у пацієнта мають місце ознаки тяжкого перебігу НП (тахіпное ≥30/хв; систолічний АТ <90 мм рт.ст.; двобічна або багаточасткова пневмонічна інфільтрація; швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях; септичний шок або необхідність введення вазопресорів >4 год; гостра ниркова недостатність) потрібна невідкладна госпіталізація до ВІТ.

Групи хворих на НП

З практичних міркувань виділяють групи хворих на НП з урахуванням супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет (ЦД), застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, дифузні захворювання печінки, нирок з порушеннями їхньої функції, хронічний алкоголізм тощо), попередньої антибактеріальної терапії (вживання системних антибіот-

Таблиця 5

Антибактеріальна терапія хворих на негоспітальну пневмонію I та II груп в амбулаторних умовах

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не застосовував протягом останніх 3 міс антибактеріальні препарати ≥2 днів)	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* *Респіраторні віруси*	Пероральне вживання: амоксицилін або макролід*	**Пероральне вживання:** 1. Амінопеніцилін або макролід. 2. Фторхінолон III-IV покоління
II група (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, хто застосовував протягом останніх 3 міс антибактеріальні препарати ≥2 днів)	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *S. aureus* *M. catarrhalis* *Родина Enterobacteriaceae* *Респіраторні віруси*	Пероральне вживання: амоксицилін/клавуланова кислота або цефуроксиму аксетил	**Пероральне вживання:** Додавання до β-лактаму макролід або монотерапія фторхінолоном III-IV покоління

Примітка: * – Макроліди є препаратами вибору у разі підозри на атипову етіологію захворювання (C.pneumoniae, M.pneumoniae).

иків протягом ≥2 послідовних днів за останні 3 міс) і тяжкості перебігу захворювання.

Між цими групами спостерігаються розходження не тільки в етіологічній структурі, поширеності антибіотикорезистентності штамів відомих видів збудників, але й у прогнозі. При розподілі на групи враховують вибране на основі оцінювання несприятливих прогностичних факторів (летальний кінець або розвиток ускладнень захворювання) місце лікування хворого (в амбулаторних умовах, у відділенні загального профілю або у ВІТ). Усіх дорослих пацієнтів на НП розподіляють на чотири групи (табл. 4).

Лікування

Діагноз НП – абсолютне показання до застосування антибіотиків. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2007 року № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та проекту клінічної настанови хворі НП I і II клінічних груп можуть проходити лікування в домашніх умовах [4, 8].

Початкова етіотропна антибіотикотерапія практично завжди є емпіричною. Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на НП, поділяють на препарати вибору та альтернативні препарати. Після встановлення діагнозу НП розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості їхнього призначення (відсутність, непереносимість чи використання протягом останніх 3 міс ≥2 днів з будь-яких причин) або неефективності препаратів вибору через 48–72 год лікування – альтернативними препаратами.

Лікування хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах

Вибір стартової антибактеріальної терапії

У хворих на НП I групи адекватний клінічний ефект можливий у разі перорального вживання антибактеріального препарату (монотерапія!) (табл. 5). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін або макролід.

За неможливості вживання хворим препарату вибору, призначають альтернативний препарат – респіраторний фторхінолон III–IV покоління.

У випадку неефективності амоксициліну через 48–72 год лікування в якості альтернативного препарату призначають макролід або доксициклін. Це зумовлено їхньою високою активністю щодо атипових збудників, які можуть бути найбільш ймовірною причиною невдалого лікування аміно-пеніциліном. У випадку неефективності стартової антибіотикотерапії макролідом альтернативним препаратом може бути амоксицилін або фторхінолон III–IV покоління. Можливою причиною неефективності лікування макролідом може бути наявність резистентних до цієї групи антибіотиків штамів пневмокока або захворювання, що викликане грамнегативними збудниками.

У хворих II групи (див. табл. 5) виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального застосування антибіотика. Оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують амоксицилін/клавуланат, або амоксицилін/сульбактам, або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил). У пацієнтів II групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору також може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипові збудники. Тому на другому етапі антибіотикотерапії слід додати макролід до β-лактаму або замість такої комбінованої терапії призначити монотерапію фторхінолоном III–IV покоління.

Хворим I та II груп, які госпіталізовані за соціальними обставинами, призначають відповідну пероральну антибактеріальну терапію.

Антибіотикотерапію хворих на НП III–IV груп проводять в умовах стаціонару, тому що це поза межами компетенції лікаря загальної практики–сімейного лікаря.

Із зазначеного вище зрозуміло, що у пацієнтів НП як I, так і II клінічних груп відсутність ефекту при лікування препаратами вибору (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат) може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипові збудники. Список збудників, здатних призвести до розвитку «атипової пневмонії», неухильно продовжує збільшуватися, однак у сучасній літературі під терміном «атипові збудники» зазвичай мають на увазі *M.pneumoniae, C.pneumoniae і Legionella spp.*

Першочерговою проблемою для лікаря ЗП–СЛ є встановлення самого діагнозу «атипова пневмонія». Слід враховувати, що клінічні прояви мікоплазменної та хламідійної пневмоній 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 «позалегеневі» прояви – шкірні, суглобові, гематологічні, гастроентерологічні, неврологічні та інші, а також відсутність лейкоцитозу з нейтрофільозом у загальному аналізі крові.

Захворювання супроводжується шийною лімфаденопатією, поліморфної шкірної висипом. У 10–40% випадків відзначається двобічне ураження легеневої тканини, часто немає чітких об'єктивних і рентгенологічних ознак інфільтрації, а культуральна діагностика утруднена. Таким чином, знання особливостей клінічного перебігу «атипових пневмоній» надає можливість сімейному лікарю розпочати емпіричну антибактеріальну терапію НП з препарату, який є найбільш доцільним у конкретній клінічній ситуації. Значно рідше серед атипових збудників відзначають *L.pneumophila*, однак через важкість перебігу і високу летальність, плануючи терапію, необхідно пам'ятати про цей збудник.

Антибактеріальних препаратів, активних щодо пневмокока і атипових збудників, не так багато: макроліди, респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) і тетрацикліни.

Протягом декількох останніх десятиліть антибіотики групи макролідів посіли центральне місце в терапії бактеріальних ІДП завдяки їхній високій активності проти більшості збудників, що зустрічаються найчастіше, і оптимальному профілю безпеки у дітей та дорослих. Найпопулярнішим представником «нових» макролідів групи азалідів є азитроміцин, активність якого проти бактерій пов'язана з його унікальною 15-членною хімічною структурою.

Особливістю азитроміцину від інших макролідів є його не тільки бактеріостатичні, а й бактерицидні властивості. Бактерицидний ефект досягається завдяки здатності азитроміцину створювати надвисокі внутрішньоклітинні концентрації, згубні для багатьох патогенів, що знаходяться всередині клітин [29]. Азитроміцин виявляє постантибіотічний ефект і ефект постантибіотичної субмінімальної пригнічувальної концентрації проти таких мікроорганізмів, як *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila*.

Азитроміцин – єдиний макролід з природною активністю щодо *H.influenza*. За тривалістю постантибіотичного ефекту при інфекціях, викликаних *H.influenzae* і *L.pneumophila*, він переважає кларитроміцин [10, 16]. Відомо, що азитроміцин та інші макроліди мають імуномодулювальну і протизапальну дію. З протизапальною дією макролідів пов'язано зменшення гіперреактивності дихальних шляхів [32]. Характерною особливістю азитроміцину є його антитоксична дія. Азитроміцин in vitro показав себе найбільш активним з групи макролідів щодо пригнічення синтезу і вивільнення бактеріальних токсинів, зокрема він знижує синтез пневмолізину пневмококами, включаючи високорезистентні штами [16, 17].

Основні місця створення високих і стабільних концентрацій азитроміцину – тканина легенів, бронхіальний секрет, пазухи носа, мигдалики, середнє вухо, передміхурова залоза, нирки і сеча. При вживанні тієї самої дози у слизовій оболонці бронхів концентрація азитроміцину в 200 разів, а в бронхоальвеолярному секреті – у 80 разів перевищує сироваткову. Таким чином, азитроміцин вигідно відрізняється від інших макролідів здатністю створювати високі концентрації в осередках інфекцій, яка у 30–50, а за деякими даними, у 100 разів більша, ніж у сироватці [6, 31, 39].

Важливою умовою при виборі антибіотика виступають очікувана частота і тяжкість небажаних явищ. Слід зазначити, що азитроміцин, як і всі макроліди, належить до найбільш безпечного класу антибіотиків. Очевидною перевагою азитроміцину (Хемоміцин) є незначна кількість побічних ефектів, що вигідно відрізняє його від представників інших груп антибіотиків. Серед можливих побічних ефектів антибіотикотерапії слід згадати про явища з боку травного тракту, такі, як метеоризм, нудота і діарея.

Мета-аналіз свідчить про відсутність достовірної різниці за частотою розвитку діареї, нудоти, болю, зниженню апетиту між групами пацієнтів, що вживають азитроміцин і плацебо [26]. У дуже рідкісних випадках азитроміцин може зумовлювати розвиток антибіотикоасоційованої діареї, викликаної Clostridium difficile, вагінального або орального кандидозу [44]. Також відзначені випадки запаморочення, сонливості, підвищеної стомлюваності і фотосенсибілізації. Іноді можуть змінюватися показники крові, включаючи підвищення рівня АСТ, АЛТ, білірубіну та креатиніну. Після закінчення лікування все побічні ефекти зникають.

Останнім часом велику увагу приділяють вивченню розвитку небажаних серцево-судинних подій через застосування макролідів. Результати великомасштабного дослідження, спонсованого Національним інститутом серця, легенів і крові, і проведеного на території декількох медичних установ штату Теннессі (США) з 1992 по 2006 р., виявили зв'язок збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань з вживанням азитроміцину. Після елімінації антибіотика з організму відбувається відновлення ризиків до рівня амоксициліну [41]. У 2010 році були опубліковані результати мета-аналізу, в рамках якого проаналізовано 48 статей, що містять дані про кардіотоксичність макролідів (18 клінічних досліджень і 40 описів спостережень) [22]. З усіх випадків виникнення кардіотоксичності у 25 випадках макроліди застосовували у вигляді монотерапії і в 23 – у комбінації з іншими лікарськими засобами.

На підставі проаналізованих даних виявили, що з усіх макролідів еритроміцин створює найбільший ризик подовження інтервалу QT і розвитку піруетної шлуночкової тахікардії (21/48 випадків), потім «ідуть» кларитроміцин (12/48) і азітроміцин (6/48). Факторами ризику розвитку кардіотоксичних реакцій при застосуванні макролідів були похилий вік, високі дози, повторне призначення препарату, наявність супутніх серцево-судинних захворювань і спільне застосування інших лікарських засобів, які подовжують інтервал QT [22].

Слід зазначити, що частота розвитку життєзагрозливих аритмій при застосуванні макролідів надзвичайно низька і не перевищує 1 випадку на 100 тис. призначень [28]. В експерименті, проведеному E. Poluzzi та співавторами, і в дослідженні H. Svanstrom і співавторів виявлено, що серед макролідів азитроміцин має найменший аритмогенний ефект [33, 38].

З урахуванням наведеного вище макроліди (азитроміцин) при лікуванні НП можна вважати препаратами вибору при підозрі на «атипову» етіологію захворювання (*M.pneumoniae, C.pneumoniae і Legionella spp.*), алергії на β-лактами, відсутності ефекту при лікуванні β-лактамами.

У цілому азитроміцин є однією з найбільш досліджених груп антимікробних препаратів, має велику доказову базу, широкий спектр дії, низький рівень мікробної резистентності до основних збудників інфекцій дихальних шляхів, включаючи атипові етіопатогени (*M.pneumoniae, C.pneumoniae і Legionella spp.*), наявність клінічно значущих додаткових властивостей. Можливість одноразового вживання і короткий курс лікування підвищують комплаєнтність до терапії.

Лікарським засобом вибору при лікуванні бактеріальних інфекцій дихальних шляхів може бути препарат Хемоміцин® фармацевтичної компанії «Stada CIS» АО «Нижфарм», який довів свою ефективність і безпеку.

Випускають Хемоміцин® у наступних формах:

- порошок у флаконі для приготування суспензії містить (в 5 мл готової суспензії): азитроміцину дигідрату 100 або 200 мг;
- таблетки, вкриті оболонкою: азитроміцину 500 мг (у дигідратній формі);
- капсули: азитроміцину 250 мг (у дигідратній формі);
- ліофілізований порошок у флаконах (для приготування інфузійних розчинів).

Наявність пероральної та ін'єкційної форм уможливлює використання Хемоміцину® в режимі ступеневої терапії, коли з поліпшенням стану хворого здійснюється перехід з парентерального на пероральне введення препарату. Стандартна доза при патологіях дихальних шляхів для дорослих – 500 мг на добу (дві капсули або одна таблетка). Курс лікування – 3 доби. Для лікування пневмонії Хемоміцин® може призначатися по 0,5 г на добу на початку терапії внутрішньовенно. Подовжують курс до десятиденного лікування зазвичай капсулами або таблетками. Препарат має постантибіотичну дію, тобто терапевтичний ефект проявляється ще протягом тижня після застосування останньої дози.

Хотілося б звернути увагу лікарів ЗП–СЛ щодо терапії антибактеріальними препаратами, які при інфекціях дихальних шляхів мають призначатися тільки у відповідності до національних та міжнародних стандартів, заснованих на принципах доказової медицини. Всі АМП мають не тільки чіткі показання до застосування, але і чіткі протипоказання, побічні дії та небажані лікарські реакції. Рівень компетентності сімейних лікарів з цих питань часто є недостатнім. Особливу увагу слід звертати на призначення АМП у пацієнтів із коморбідністю, в яких має враховуватись взаємодія різноманітних лікарських засобів.

Пильної уваги заслуговують питання раціонального та безпечного застосування антимікробних засобів в окремих категорій пацієнтів – вагітних, жінок, що годують, дітей молодшого віку, осіб літнього віку. Тільки за таких умов застосування антибіотиків при інфекціях дихальних шляхів в амбулаторній практиці буде раціональним.

Рациональное применение антибиотиков при инфекциях дыхательных путей в амбулаторной практике

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

В статье изложены вопросы этиологии внебольничных инфекций, резистентности возбудителей к антимикробным препаратам, современные рекомендации по эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей и, в частности, об особенностях ведения больных с нетяжелой негоспитальной пневмонией в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: *внебольничные инфекции, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, внебольничная пневмония, макролиды, азитромицин, Хемомицин®.*

Rational use of antibiotics in ambulatory treatment of the respiratory tract infections

L. Khimion, O. Yashchenko, S. Danyliouk, T. Sytiuk

The etiology of the community-acquired respiratory infections, drug bacterial resistance, modern recommendations about empirical treatment of the community-acquired respiratory infections, ambulatory management of the community-acquired pneumonia is discussed at the article.

Key words: *community-acquired respiratory infections, antimicrobial drugs, drug resistance, community-acquired pneumonia, macrolids, azitromycin, Hemomycin®.*

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*

Ященко 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. Архипов В.В. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей с позиций доказательной медицины // Атмосфера. – 2003. – №1 (8). – С. 40–43.
2. Дворецкий Л.И. Азитромицин в лечении инфекций нижних дыхательных путей: позиции сохраняются // РМЖ. – 2004. – Т. 12, №2. – С. 83–87.
3. Наказ МОЗ України від 16.07.2014 № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях». Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» . Адаптована клінічна настанова «Грип та гострі респіраторні інфекції».
4. Наказ МОЗ України від 19. 03. 2007 року № 128. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб.
5. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: «Пре100 Принт». – 2016. – 144 с.
6. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского [Ю.Б. Белоусова,С.Н. Козлова]. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 464 с.
7. Утешев Д.Б., Челенкова И.Н., Арутюнова А.Б. Фармакоэпидемиологические особенности антибактериальной терапии «атипичных» внебольничных пневмоний // РМЖ. 2011. №23. С. 14–29.
8. Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Гончаров К.А. та ін. (2013) Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина II (http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/13/pdf13-1/5.pdf).
9. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.О. та ін. (2014) Дослідження антибіотикорезистентності штамів S. pneumoniae та H. influenzae, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у 2010–2012 рр. в Україні. Вісн. морфол.,20(2): 395–401.
10. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // Curr.Opin. Infect. Dis. 2001. Vol. 14. P. 165–172.
11. 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.
12. Bircan, A., Gokirmak, M., Killic, O., Ozturk, O. and Akkarya, A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. Med Princ Pract 2008; 17: P. 202–208.
13. Bjerrum L., Gahrn-Hansen B., Munck A.P. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis // Br. J. Gen. Pract.– 2004; 54: P. 659–662.
14. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // JAMA. 1992. Vol. 268. P. 3452–3455.
15. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Intensive Care Med. 2008. Vol. 34(1). P. 17–60.
16. Fang G.D., Stout J.E., Yu V.L. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against

Хемоміцин®
500 мг
3 таблетки, вкриті плівковою оболонкою

АНТИБІОТИК
З ВЛАСНИМ ОБЛИЧЧЯМ

- Активний проти основних збудників бактеріальних інфекцій дихальних шляхів*
- Приймається 1 раз на добу*
- Низький рівень небажаних проявів*

* – Інструкція для медичного застосування препарату Хемоміцин®

Склад: *діюча речовина:* азитроміцин; 1 таблетка містить азитроміцину 500 мг (у формі азитроміцину дигідрату).
Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений Chlamydia trachomatis.

Інструкцію подано у скороченому вигляді. Повний текст дивіться в інструкції для медичного застосування препарату Хемоміцин®.
Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я.
Реєстраційне посвідчення № UA/1073/02/10 видане МОЗ України від 02.11.2012 р.

STADA

Legionella pneumophila serogroup 1. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996; abstr. A91.
17. Feshchenko Y., Dzyublik F., Pertseva T. et al. Antibacterial resistanceamong Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenza from Ukraine: Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–2013. Poster presentation (P-1589) 24th ECCMID. – Barselona,Spain, 2014. – PMid: 25823339.
18. Fukuda Y., Yanagihara K., Higashiyama Y. et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae // Eur.Respir. J. 2006. Vol. 27(5). P. 1020–1025.
19. 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.
20. 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.
21. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (Suppl 5): 19–23.
22. Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. Pharmazie 2010; 65(9): 631–640.
23. 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.
24. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039, 050711s036, 050784 s023lbl.pdf.
25. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ ucm 343678. htm.
26. Li H., Lui D-H., Chen L.-L. et. al. Meta-Analysis of the Adverse Effects of Long-Term Azithromycin Use in Patientswith Chronic Lung Diseases // Antimicrobial Agentsand Chemotherapy. 2014. Vol. 58(1). P. 511–517.
27. Low D.E. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 3): S206–13.
28. Mosholder A.D., Mathew J., Alexander J.J. et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. P. 1665–1668.
29. Odenholt-Tornqvist I.,Lowdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39. P. 221–226.
30. Paterson J.M., Mamdani M.M., Manno M. et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic liver injuri: a population-based study. CMAJ 2012; 184 (14): 1565–70.
31. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drug 1992; 44: 750–99.
32. Plouffe J., Schwartz D., Kolokathis A. et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44(7). P. 1796–1802.
33. Poluzzi E., Rischi E., Motorola D. et al. Antimicrobial and the risk of torsade de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System // Drug Saf. 2010. Vol. 33(4). P. 303–314.
34. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care: NICE clinical guideline 69. Developed by the Centre for Clinical Practice at NICE. – Issue date: July 2008. – 122 p.
35. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic polices. Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7 (Suppl 6): 5–8.
36. Shryock T.R., Mortensen J.E., Baumholtz M. The effects of macrolides on the expression of bacterial virulence mechanisms // J. Antimicrobial Chemotherapy. 1998. Vol. 41. P. 505–512.
37. 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.
38. Svanstrom H., Pasternak B., Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. P. 1704–1712.
39. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125 (Suppl.): 41S–51S.
40. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans Jan A.J.W. et al. Influence of macrolide maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): Study protocol for a randomised controlled trial // Trials. 2012 Jun 9. Vol. 13. P. 82. doi: 10.1186/1745–6215–13–82.
41. Wayne A.R. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 1881–1890.
42. Williams J.D. Evaluation of the safety of macrolides. Int. J. Antimicrob Agents 2001; 18 (Suppl. 1): S77–S81.
43. 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.
44. Wilton L., Kollarova M., Heeley E., Shakir S. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England // Drug Saf. 2003. Vol. 26(8). P. 589–597.
45. Zucher D.R., Balk E., Engels E. et al. Agency for Health Care Policy and Research Publication No.99-E016: Evidence Report/Technology Assessment Number 9. Diagnosos and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Available at: www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm.

Статья поступила в редакцию 14.04.17