

Місце макролідів у лікуванні гострого бронхіту бактеріального ґенезу

24-25 червня 2021 року відбувся II Міжнародний медичний онлайн-форум міжсекторальної взаємодії лікарів STOP INFECTIONS, що об'єднав фахівців різних медичних спеціальностей для обговорення проблеми зниження ефективності антибіотиків (АБ) і пошуку нових підходів у боротьбі з АБ-резистентністю (АБР). Учасники мали змогу прослухати доповіді провідних експертів з різних країн щодо цього питання з метою підвищення компетентності та покращення результатів для пацієнта.



Л.В. Юдіна

Доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Володимирівна Юдіна привітала свою доповідь питанням необхідності застосування та вибору АБ у терапії гострого бронхіту (ГБ).

На початку свого виступу спікерка звернула увагу на те, що кашель з гострим початком є однією з найчастіших причин звернення по амбулаторну медичну допомогу. В переважній більшості випадків такий кашель – симптом ГБ. Згідно з визначенням, ГБ характеризується гострим розвитком кашлю, що триває не більше 3 тиж (незалежно від наявності мокротиння), за відсутності ознак пневмонії та хронічних захворювань легень, які можуть бути причиною кашлю. Отже, діагноз ГБ є по суті діагнозом виключення.

Етіологія ГБ

Основна причина ГБ – віруси (зокрема, аденовіруси, коронавіруси, віруси Коксаки, ентеровіруси, віруси грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси тощо), на які припадає ~90% випадків захворювання. За даними мікробіологічних досліджень, ГБ має бактеріальну природу менше ніж у 10% випадків. У 45% випадків ГБ бактеріальної етіології вдається виявити типові збудники (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*) і приблизно у 25% – атипичні патогени (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*).

ГБ може розвиватися у відповідь на екстремальні температури повітря, хімічні сполуки (оксиди азоту, двоокис сірки, отруйні гази), різноманітні алергени (пилко рослин, органічний пил).

Незважаючи на незначний внесок бактеріальних збудників в етіологічний структуру ГБ, це захворювання на сьогодні вважається найпоширенішою причиною помилкового призначення АБ. За різними даними, в 70-90% випадків лікарі первинної ланки в разі ГБ вважають необхідним призначити АБ, при цьому на користь таких дій у лікарів є свої вагомі аргументи: побовування «пропустити» тяжке захворювання (наприклад, пневмонію), намагання уникнути можливих медико-юридичних проблем (негативна реакція пацієнтів, звинувачення лікаря в некомпетентності). Нерідкими є випадки, коли пацієнти самі вимагають призначення АБ. Звісно, що така ситуація сприятиме подальшому зростанню АБР, але це мало цікавить конкретного пацієнта.

Отже, широке призначення АБ з метою лікування ГБ є помилковим. Як при цьому не пропустити ГБ бактеріальної етіології? З високою імовірністю про бактеріальну природу захворювання свідчать такі ознаки:

- зниження температури тіла до субфебрильних цифр;
- наявність слизово-гнійного чи гнійного мокротиння;
- ознаки інтоксикації;
- змінені фізикальні дані;
- можливі зміни в загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів $\geq 10,4 \times 10^9/l$).

Також слід пам'ятати про ознаки, які свідчать на користь ГБ, зумовленого атипичними збудниками.

Так, для мікоплазмових бронхітів характерні лихоманка, фарингіт, міалгії, астения та позалегеневі ускладнення. Захворювання може виловуватися спонтанно протягом 1-2 тиж, але нерідко триває 4-6 тиж з усіма проявами хвороби, включаючи кашель зі слизовим мокротинням.

Клінічна картина хламідійних бронхітів, окрім проявів ГБ, включає фарингіт і ларингіт. Звичайними ознаками захворювання є осиплий голос, субфебрилітет, постійний кашель, який часто залишається сухим (мокротиння зазвичай слизове та не буває гнійним). У хворих на бронхіальну астму хламідійна інфекція нерідко провокує почастішання нападів астми.

Лікування ГБ бактеріальної етіології

Під час призначення антибактеріальної терапії обов'язково слід урахувати найімовірніший збудник захворювання, спектр активності АБ, місцеві дані щодо резистентності. АБ вибору в лікуванні бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів є β -лактами, макроліди чи фторхінолони. На сьогодні з цією метою найчастіше застосовують β -лактами, однак масове застосування препаратів цього класу зумовлює постійне зростання АБР, а також поступову втрату їхньої ефективності. Перед призначенням β -лактаму слід обов'язково розглянути клінічні ситуації, за яких ці АБ можуть не спрацювати чи спричинити побічні ефекти:

- алергія на β -лактами;
- передбачувана атипова флора;
- лікування β -лактамом в останні 3 міс;
- наявність алергічних захворювань (бронхіальна астма, атопія тощо).

Поширеність резистентних збудників

Об'єктивні дані щодо АБР в Україні надають результати SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) – проспективного

багатоцентрового мікробіологічного дослідження; його мета – вивчення поширеності резистентних штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, які були виділені в дітей і дорослих з негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у різних регіонах України. Згідно з отриманими даними, стійкість пневмокока до азитроміцину в Україні становить 16,0% (рис. 1). Цікаво, що в 1995 р. (у США) резистентність *S. pneumoniae* до макролідів ледь сягала 10%, але паралельно з виходом на ринок азитроміцину і зростанням його продажів показники резистентності почали зростати, сягнувши 20% наприкінці 1990-х рр. і 30% – у ранні 2000-ні рр. Аналогічну тенденцію відзначили також і фінські науковці: збільшення стійкості *S. pneumoniae* до макролідів було пов'язане з недоцільним використанням цієї групи АБ, зокрема азитроміцину. Для запобігання подальшому зростанню такої резистентності слід уникати некоректного застосування макролідів.

У південних регіонах США частота цієї резистентності є ще вищою і сягає 30,9-43,2%. Цікаво, що в 1995 р. (у США) резистентність *S. pneumoniae* до макролідів ледь сягала 10%, але паралельно з виходом на ринок азитроміцину і зростанням його продажів показники резистентності почали зростати, сягнувши 20% наприкінці 1990-х рр. і 30% – у ранні 2000-ні рр. Аналогічну тенденцію відзначили також і фінські науковці: збільшення стійкості *S. pneumoniae* до макролідів було пов'язане з недоцільним використанням цієї групи АБ, зокрема азитроміцину. Для запобігання подальшому зростанню такої резистентності слід уникати некоректного застосування макролідів.

Проблема резистентності до макролідів

Стійкість мікроорганізмів до макролідів у >90% випадків визначається двома механізмами: виробленням ферменту метилази (модифікація мішені) й активним виведенням АБ з мікробної клітини (ефлюкс). У штамів *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* частіше за все спостерігається останній механізм. 16-членний макролід спіраміцин не «вистовхується» із клітини (на відміну від 14- й 15-членних макролідів азитроміцину та кларитроміцину), а резистентність до нього є менш вираженою, ніж до інших макролідів. Спіраміцин активний щодо 75% штамів *S. pyogenes* і *S. pneumoniae*, резистентних до 14- та 15-членних макролідів, а також проти атипичних патогенів: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Натомість амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефуроксим і цефтріаксон на ці бактерії не діють.

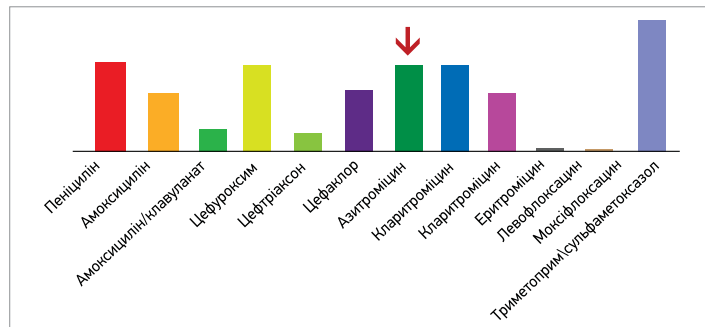


Рис. 1. Поширеність нечутливих штамів *S. pneumoniae* до АБ в 2014-2016 роках

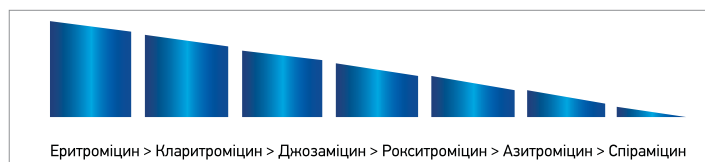


Рис. 2. Вплив макролідів на пригнічення цитохрому P450 у печінці

Інші переваги спіраміцину

Особливістю спіраміцину є його здатність створювати високі внутрішньоклітинні та позаклітинні концентрації у вогнищі інфекції на тривалий період часу. На відміну від 14-членних макролідів спіраміцин здатен зв'язуватися не з одним, а одразу із трьома доменами 50S субодиниці рибосоми (тобто міцніше), що забезпечує триваліший антибактеріальний ефект, а неміцне зв'язування з білками плазми дає спіраміцину можливість добре проникати в тканини організму. Концентрація спіраміцину в тканинах (легені – 45 мг/кг, мигдалики – 29,5 мг/кг, інфікована слизова оболонка приносних пазах – 21,5 мг/кг) у декілька разів перевищує МПК90 для більшості збудників респіраторних інфекцій. Спіраміцину властивий своєрідний парадокс: його висока клінічна ефективність не відповідає помірній активності *in vitro*.

Спіраміцин не взаємодіє із системою цитохромів P450 печінки, тому не впливає на метаболізм інших препаратів (рис. 2). Порівняно з іншими макролідами препарат характеризується найменшою здатністю до взаємодії з іншими лікарськими засобами.

На відміну від більшості АБ спіраміцин майже не впливає на шлунково-кишковий тракт; практично не зумовлює діареї, оскільки не має спорідненості до мотиліну – гормона, який виробляється в слизовому шарі шлунково-кишкового тракту; є неактивним щодо бактерій роду *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*), тому не спричиняє розвитку дисбіозу кишечника.

Зазначені переваги спіраміцину сприяють його більш широкому використанню в клінічній практиці. За даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016), щороку спіраміцин приймають ~8 млн пацієнтів; ця кількість постійно зростає.

Наостанок Людмила Володимирівна ще раз нагадала:

- ГБ у більшості випадків спричиняється вірусною інфекцією, тому АБ є неефективними;
- якщо процес затягується на >5-10 днів, слід запідозрити приєднання бактеріальної інфекції та розглянути можливість призначення АБ;
- як препарати першого вибору рекомендовані β -лактами;
- з огляду на значну ймовірність атипичних збудників ГБ препаратами вибору можуть бути макроліди;
- зростання резистентності *S. pneumoniae* до макролідів у всьому світі змушує звернути увагу на спіраміцин, який продовжує бути актуальним у лікуванні інфекцій дихальних шляхів.

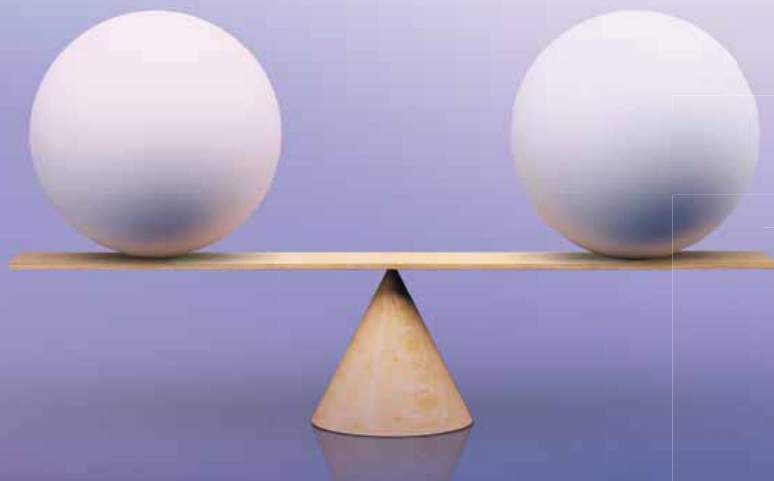
На сьогодні спіраміцин залишається одним з небагатьох природних АБ, які продовжують зберігати клінічне значення на тлі зростання резистентності мікроорганізмів.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Роваміцин®

Спіраміцин

Між ефективністю та безпекою не обирають



Макролідний антибіотик від SANOFI, світового лідера у сфері медичних рішень¹

Спіраміцин — один з небагатьох природних антибіотиків, що витримали випробування часом і зберігають своє клінічне значення у новому тисячолітті на фоні росту резистентності мікроорганізмів²

1. www.sanofi.ua/uk/about-us/sanofi-in-ukraine, Дата доступу 11.11.2020.

2. Странський А.С., Веселов А.В. Спіраміцин: місце в сучасній хіміотерапії (Класика і сучасність) // Клінічний мікробіологічний хіміотерапевт. -2005.-17, №3.-С.286-297

Коротка інформація³ про препарат РОВАМІЦИН® Склад. Діюча речовина: спіраміцин. 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A02. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: підтверджений тонзиллофаритит, стрічковий бета-гемолітичний стрептокок групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактаміми антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане коли лікування бета-лактаміми антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигоїзація, ексіма, інфекційний дермо-підодерміт (особливо бешічка), еритразма. Інфекції ротової порожнини. Негонококові генітальні інфекції. Хімопротифілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактаміні антибіотики. Токсоплазмоз у вагітних жінок. Протифілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипокликане застосування рифампіцину: з метою ерадикації мікроорганізму (Neisseria meningitidis) у носолоті; спіраміцин показаний як профілактичне лікування пацієнтам після лікування то перед поверненням до суспільного життя; пацієнтам, які контактували з особою з виділенням микробів протягом 10 днів, що передують когорті госпіталізації. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку рудки. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дробити та ділити не можна! Таблетки слід ковтати щільно, запиваючи склянкою води. Пацієнтам з нормальною функцією нирок: дорослим по 6 000 000 – 9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років по 1 500 000 – 3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Тривалість терапії при тонзиллофариті становить 10 днів. Протифілактика менінгококових менінгітів. Дорослим призначають 3 000 000 МО кожні 12 годин протягом 5 днів; дітям – 75 000 МО на 1 кг маси тіла кожні 12 годин протягом 5 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю немов необхідності коригувати дозування. **Протипокликане.** Роваміцин® не можна застосовувати; пацієнтам з гіперчутливістю або однієї з допоміжних речовин препарату; пацієнтам, які намагаються до групи ризику подовження QT-інтервалу, а саме: пацієнтам, які мають в анамнезі вроджене подовження інтервалу QT (окрім випадків, коли цей дістап був виключений за допомогою ЕКГ); пацієнтам з подовженням інтервалу QT, яке викликає лікарськими засобами або має метаболічне чи серцево-судинне походження; у комбінації з лікарськими засобами, які викликають шлуночкову тахікардію типу пірпурі, такими як: анитаритмічні препарати класу ІА (кінідин, фторхідолін, дизопірамід); анитаритмічні препарати класу ІІІ (аміодарон, соталол, дофетилід, бітулід); сульоприд (нейролептик групи бензамідів); інші: препарати миш'яку, дифенілал, доластерон внутрішньовенно, мізоластин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пруклоприд, торемфен, вінкисин внутрішньовенно, еритроміцин внутрішньовенно, дронедарон, мехітазин, циталопримід, дизопірамід, доААФетилід, домперидон, есциталопрам, фторхідолін, вандатаніб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.** Шлуночко-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'як, свербіж, почервоніння шкіри. Серцеві порушення: подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двоопорна (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця та інші. **Важливість.** У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. **Годування груддю.** Під час лікування спіраміцином жінкам рекомендується відмовитися від грудного годування. **Упаковка.** Роваміцин® по 1 500 000 МО; № 16 (8x2); по 8 таблеток у blisterі, по 2 blisterі в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО; №10 (10x1); по 10 таблеток у blisterі, по 1 blisterу в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. ³Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу РОВАМІЦИН®, таблетки, вкриті оболонкою, по 1500000 МО або 3000000 МО. РП UA/6053/01/01, UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесені: Наказ МОЗ України № 450 від 06.03.2018

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ. Лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. МАТ-UA-2000932-1.0-11/2020

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиллянська 48-50а, тел. +38 (044) 3542000, факс: +38 (044) 3542001.

SANOFI