

УДК 616.24

С.С. ЛЕВЕНЕЦЬ<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент; Р.М. МАЦЮК<sup>2</sup>, П.І. ЛОГОЙДА<sup>2</sup>/<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ; <sup>2</sup>ДАКХ «Артем», Київ/

## Азитроміцин як ефективний антибактеріальний засіб у пульмонології

### Резюме

Бактеріальна інфекція посідає перше місце серед причин виникнення пневмоній та загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), саме тому раціональна антибіотикотерапія є першочерговою задачею в пульмонології. Азитроміцин як один із найсучасніших препаратів групи макролідів є ефективним при лікуванні пацієнтів із пневмоніями легкого та середнього ступеня тяжкості, які лікуються амбулаторно, а також у хворих із бактеріальним загостренням ХОЗЛ. Сучасні вітчизняні рекомендації, а також рекомендації міжнародних спільнот щодо лікування бактеріальних інфекцій у пульмонології рекомендують азитроміцин як один із препаратів першого ряду в лікуванні пневмоній у пацієнтів I та II груп, оскільки він охоплює весь спектр імовірних збудників, а також є безпечним і зручним у застосуванні препаратом.

**Ключові слова:** макроліди, пневмонія, ефективність

Сьогодення медичного світу України характеризується постійним розвитком науки, повагою лікарів до стандартів та протоколів медичної допомоги, до їх дотримання, а також відповідністю медицини світовим тенденціям. Спектр пульмонологічних захворювань представляє собою широкий перелік тяжких патологій, лікування яких потребує невідкладних заходів та використання найновіших терапевтичних засобів. Серед таких хвороб – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), особливо його загострення, та пневмонія. З ними лікарі амбулаторної допомоги, а також працівники стаціонарів стикаються надзвичайно часто.

### ХОЗЛ та пневмонія: спільні та відмінні риси

За сучасним визначенням пневмонія це – гостре інфекційне захворювання, здебільшого бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та супроводжується внутрішньоальвеолярною ексудацією. Класифікація пневмонії розподіляє цю нозологію на 4 основні типи: негоспітальна, нозокоміальна, аспіраційна та пневмонія у осіб із тяжкими порушеннями імунітету. Найчастіше зустрічається позагоспітальна або амбулаторна пневмонія, вона має чіткі критерії діагностики та вимагає негайного антибактеріального лікування.

Хронічне обструктивне захворювання легень у 2009 році було виділено як окрему нозологію (виокремлено з рубрики «Хронічний бронхіт»), оскільки ця хвороба має свої особливості перебігу. ХОЗЛ є хронічним патологічним процесом із персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке має прогресуючий характер. У випадку ХОЗЛ має місце підвищена запальна відпо-

відь дихальних шляхів на фактори зовнішнього середовища (вплив куріння, забруднення повітря, респіраторні алергени тощо). Поширеність ХОЗЛ у світі становить до 10% у людей старше 40 років. Погіршення стану хворих на ХОЗЛ пов'язане з періодичними загостреннями внаслідок вірусних та бактеріальних інфекцій, саме загострення становить основну частку серед причин госпіталізації хворих на ХОЗЛ.

Для діагностики пневмонії та ХОЗЛ важливе значення має клінічна картина, оскільки вона може бути настільки яскравою, що сумнівів у постановці діагнозу не виникає. Так, пневмонія зазвичай проявляється такими симптомами:

- гострий початок;
- підвищення температури тіла (вище 38°C);
- кашель із виділенням мокротиння;
- інтоксикаційний синдром.

При загостренні ХОЗЛ також можуть бути характерні симптоми, серед яких:

- посилення задишки (виникнення задишки в стані спокою, вночі);
- посилення інтенсивності кашлю;
- збільшення кількості мокротиння;
- свистяче дихання, відчуття «скутості» в грудній клітці;
- виражена загальна слабкість, обмеження фізичної активності та здатності до виконання звичних побутових функцій.

Алгоритм дії лікаря при появі у пацієнта вищезазначених симптомів має включати в себе ретельний збір анамнезу, проведення обов'язкових лабораторних та інструментальних досліджень. Так, при підозрі на негоспітальну пневмонію «золотим стандартом» діагностики є рентгенологічне дослідження органів грудної

порожнини, на якому при підтвердженні діагнозу будуть виявлені вогнищеві зміни паренхіми легень. У випадку загострення ХОЗЛ проводиться спірографічне обстеження хворого, метою якого є визначення ступеня порушення бронхіальної прохідності, а також рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини. Крім цього, необхідно визначати сатурацію, напругу кисню і вуглекислого газу в артеріальній крові ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ) та визначення кислотно-основного стану крові.

Таким чином, пневмонія та загострення ХОЗЛ, хоча й можуть мати спільні симптоми, все ж потребують диференційного підходу до діагностики.

## Етіологічні чинники при пневмонії та загостренні ХОЗЛ, доцільність антибіотикотерапії

З огляду на дані об'єктивного обстеження, анамнезу хвороби та клінічних симптомів лікар вирішує питання умов для лікування (амбулаторне або стаціонарне лікування), а також призначає необхідні лікарські засоби.

На сьогодні надзвичайно важливе значення має визначення можливого етіологічного чинника (збудника), який викликав розвиток пневмонії або ж спричинив загострення ХОЗЛ. Так, при пневмонії вирішальну роль відіграє бактеріальна інфекція, при цьому кожен зі збудників може надавати пневмонії певних ознак або викликати запалення легеневої тканини у певних груп пацієнтів. Зокрема, варто виділити 4 групи пацієнтів із пневмонією.

1. Хворі віком молодше 60 років без супутньої патології. Імовірні збудники пневмонії в цій групі: *Streptococcus pneumoniae* (9–36% випадків), *Mycoplasma pneumoniae* (13–37%), респіраторні віруси, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (5–10%), *Legionella pneumoniae* (0,4–2,8%), *Staphylococcus aureus*, гриби, грамнегативні анаероби та інші.

2. Хворі з нетяжким перебігом пневмонії, але із супутньої патологією. В цій групі збудниками пневмонії можуть бути: *Streptococcus pneumoniae* (9–36%), респіраторні віруси (8,9–12,8%), *Haemophilus influenzae* (4,0–9,5%), грамнегативні анаероби, *Staphylococcus aureus* (0,8–3,8%), *Moxarella catarrhalis* (1,2–3,1%), *Legionella pneumoniae* (3,6–7,5%).

3. Хворі на пневмонію із нетяжким перебігом, які потребують госпіталізації в терапевтичне відділення. Збудники запалення у пацієнтів цієї групи: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, полімікробні агенти, грамнегативні анаероби, *Legionella pneumoniae*, респіраторні віруси, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moxarella catarrhalis*, гриби.

4. Хворі на пневмонію тяжкого перебігу, які потребують негайної госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. У випадку тяжкого перебігу збудниками найчастіше є *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, грамнегативні анаероби, *Mycoplasma pneumoniae*, респіраторні віруси, *Haemophilus influenzae*, гриби, *Pseudomonas aeruginosa*.

Особливу увагу потрібно звернути на пацієнтів I та II груп, які мають нетяжкий перебіг пневмонії, адже вони зустрічаються найчастіше. Збудниками подібних пневмоній є саме бактерії, вони можуть відноситися до різних видів, але в будь-якому випадку

перебіг пневмонії бактеріального характеру є прямим показанням до призначення антибіотиків. Оскільки їх лікування відбувається в амбулаторних умовах, важливою умовою є зручність застосування антибіотиків у комбінації з доведеною ефективністю. Так, рекомендовано застосовувати азитроміцин (група макролідів), оскільки він має доведену ефективність щодо основних збудників пневмоній у пацієнтів I та II груп, застосовується короткими курсами (3 або 5 днів) та один раз на добу, що значно підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

За даними GOLD-2016 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) загострення ХОЗЛ значно впливають на якість життя пацієнта, прискорюють темпи зниження функції легень, а також пов'язані з підвищеним ризиком смерті. Саме тому така значна увага прикута до лікування загострень ХОЗЛ, оскільки адекватна терапія здатна зменшити негативні наслідки подібних загострень, також запобігти їх розвитку в подальшому. Це пов'язано з тим, що кожне наступне загострення ХОЗЛ підвищує ризик смерті пацієнта. Погіршення стану (загострення) при ХОЗЛ має певні особливості: загострення не обов'язково виникають при пізніх стадіях хвороби, вони можуть виникати і на початку захворювання; кожне із загострень погіршує подальший перебіг хвороби; зменшується інтервал між наступними загостреннями та посилюється їх тяжкість. Серед причин загострення ХОЗЛ можна назвати інфекцію трахеобронхіального дерева, а також забруднення повітря шкідливими речовинами, хоча в кожному третьому випадку причину погіршення стану виявити не вдається. Найчастіше серед груп препаратів, які застосовуються для лікування ХОЗЛ в стадії загострення, призначають бронходилататори, глюкокортикостероїди і антибіотики. Проте якщо при пневмонії використання антибіотиків є обов'язковим, то у випадку ХОЗЛ є певні критерії, при яких ця група призначається. Так, не виникає сумнівів у необхідності призначення антибіотиків, якщо присутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції: підвищення температури тіла, поява гнійного мокротиння, інтоксикаційний синдром.

Отже, як у випадку пневмонії, так і при загостренні ХОЗЛ антибіотики є вагомим важелем у боротьбі з патологічним процесом, саме вони прискорюють одужання, попереджають виникнення ускладнень, зменшують ризик смерті пацієнта.

## Макроліди: історія виникнення групи, сучасні представники

Першим макролідом, застосованим у клінічній практиці, був еритроміцин, це відбулося у 50-х роках минулого сторіччя. Особливістю макролідних антибіотиків стало макролідне кільце в їх хімічній будові, яке з'єднується з одним або кількома вуглеводневими залишками. На сьогодні популярність макролідів зумовлена зростанням питомої частки внутрішньоклітинних збудників у виникненні інфекційних хвороб, а також їх ефективністю та безпечністю при застосуванні в лікуванні бактеріальних ускладнень.

Механізм антибактеріальної ефективності макролідів змовлений бактеріостатичною дією, яка реалізується завдяки пригніченню синтезу білків у клітині збудника. Азитроміцин – один із найсучасніших представників макролідів (синтезований у 80–90-х роках

XX сторіччя), який за своєю будовою також інколи відносять до групи азалідів, оскільки він має дещо відмінну від звичайних макролідів структуру молекули. Зокрема, азитроміцин має додатковий атом азоту, завдяки якому і може бути віднесений до азалідів. Унікальність цього препарату полягає у поєднанні максимальних антибактеріальних властивостей макролідів із додатковим атомом азоту в структурі лактонного кільця.

Азитроміцин здатен створювати велику концентрацію діючої речовини в тканинах та клітинах, має тривалий період напіввиведення та чинить постантибіотичний ефект. Також при порівнянні азитроміцинів з іншими представниками групи макролідів відмічається його вираженіша активність по відношенню до грамнегативних збудників. Так, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, які мають місце при пневмоніях, є чутливими саме до азитроміцину, в той час як інші макроліди не чинять вираженого бактеріостатичного ефекту на цих збудників.

Взагалі спектр дії азитроміцину – надзвичайно широкий, що зумовлює прихильність лікарів до його застосування. Він ефективний при захворюваннях, викликаних такими збудниками:

- грампозитивні коки (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококи груп C, F і G, *S. viridans*; *Staphylococcus aureus*);
- грамнегативні мікроорганізми (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*);
- анаероби (*Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus species*);
- *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

В умовах резистентності мікроорганізмів до найчастіше застосованих груп антибіотиків (зокрема пеніцилінів) такий широкий спектр відіграє вирішальну роль при виборі антибактеріального препарату.

При пневмонії або загостренні ХОЗЛ антибіотик має обиратися відповідно до того, який імовірний збудник викликав захворювання в тому чи іншому випадку. Як бачимо з переліку чутливих до азитроміцину мікроорганізмів, він показаний для лікування пневмонії тяжкого або нетяжкого перебігу, а також бактеріального загострення ХОЗЛ.

## Місце азитроміцину в сучасних рекомендаціях з лікування пневмонії та ХОЗЛ

В Україні все ще триває процес переходу до доказової медицини, та лікарі все більше схильються до необхідності дотримання затверджених протоколів лікування, оскільки вони базуються на великій кількості проведених клінічних досліджень та на думках експертів.

Щодо лікування ХОЗЛ та його загострення лікарі керуються наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. №555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні

легень», який визначає перелік та обсяг лікувальних дій, доцільність тих чи інших методів лікування. Згідно з цим наказом обов'язковими діями лікаря при гнійному загостренні ХОЗЛ є призначення антибіотиків. Щодо пневмонії, одним з останніх документів з рекомендаціями був наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія», в якому містилися рекомендації з ведення пацієнтів, хворих на негоспітальну пневмонію. Згідно з цим наказом антибіотикотерапія є обов'язковою при встановленому діагнозі «Пневмонія». Крім цього, для лікування пацієнтів з пневмонією будь-якого віку всіх чотирьох груп, які мають різний перебіг захворювання та наявність або відсутність супутніх патологій, незалежно від місця лікування (стаціонар або амбулаторне лікування), препаратом вибору може бути азитроміцин. У випадку тяжких пневмоній, викликаних мікст-інфекцією, доцільна також комбінація макролідів з β-лактамами антибіотиками з метою максимальної ефективності лікування. Макролід азитроміцин рекомендовано призначати також у разі неефективності емпірично призначеного амоксициліну через 48–72 години лікування, що зумовлено його впливом на атипову мікрофлору і високою бактеріостатичною ефективністю.

У сучасних вітчизняних клінічних настановах щодо лікування пневмоній обов'язково використовуються напрацювання світових вчених, звертається увага на світові тенденції та досвід у застосуванні груп антибактеріальних засобів у лікуванні пневмоній та ХОЗЛ. Так, беручи до уваги рекомендації Російського респіраторного товариства і Міжрегіональної асоціації з клінічної мікробіології та антимікробної хіміотерапії, Британського торакального товариства (BTS, 2009), Європейського респіраторного товариства (ERS, 2011), Американського товариства інфекційних хвороб/Американського торакального товариства (IDSA/ATS, 2007), можна зазначити, що в усьому світі група макролідів міцно посіла одне з перших місць в лікуванні пневмоній та загострень ХОЗЛ, оскільки охоплює весь спектр імовірних збудників цих станів.

Таким чином, застосування макролідів у вигляді монотерапії при нетяжких пневмоніях, загостреннях ХОЗЛ, а також у комбінації з іншими антибіотиками при тяжкому перебігу пневмонії є обґрунтованим сучасними клінічними дослідженнями та досвідом вітчизняних та світових спільнот пульмонологів.

## Висновки

У лікуванні пневмонії або загострення ХОЗЛ застосування антибіотиків є етіологічно виправданим. Зазвичай емпіричне призначення антибіотиків має базуватися на таких принципах:

- препарат повинен мати спрямований спектр антимікробної дії – високу активність щодо імовірних збудників;
- антибіотик повинен бути максимально безпечним та мати низьку частоту розвитку побічних ефектів;
- фармакодинаміка препарату має забезпечувати високі концентрації в тканинах і біологічних рідинах дихальної системи;
- антибіотик повинен мати оптимальне співвідношення вартість/ефективність;
- зручність у застосуванні (один раз на добу), що сприяє дотриманню хворим відповідного режиму лікування.

Зважаючи на наведені принципи емпіричної антибіотикотерапії, азитромицин як сучасний ефективний антибактеріальний засіб може бути препаратом вибору для лікування як пневмоній, так і ХОЗЛ в стадії загострення. При цьому він може бути призначений у вигляді монотерапії (при нетяжкому перебігу пневмонії у хворих I та II груп або при загостренні ХОЗЛ), а також може вдало та безпечно комбінуватися з антибіотиками інших груп для посилення терапевтичного ефекту.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Гончаров К.А. та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика,

антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина I // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №4.

2. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Кашель у дорослих». Наказ МОЗ України від 08.06.2015 р. №327 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при кашлі». – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
3. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна пневмонія [Текст] // Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007.
4. Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] // Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007.
5. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. №555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».
6. Тактика дій лікаря загальної практики-сімейного лікаря при захворюванні органів дихання. Методичні рекомендації / Л.В. Хімюн, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Т.О. Ситюк. – К., 2015.

## Резюме

### Азитромицин как эффективное антибактериальное средство в пульмонологии

С.С. Левенец<sup>1</sup>, Р.Н. Мацюк<sup>2</sup>, П.И. Логойда<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев; <sup>2</sup>ГАКХ «Артем», Киев

Бактериальная инфекция занимает первое место среди причин возникновения пневмоний и обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), поэтому рациональная антибиотикотерапия является первоочередной задачей в пульмонологии. Азитромицин как один из самых современных препаратов группы макролидов является эффективным при лечении пациентов с пневмониями легкой и средней степени тяжести, которые лечатся амбулаторно, а также у больных с бактериальным обострением ХОЗЛ. Современные отечественные рекомендации, а также рекомендации международных сообществ по лечению бактериальных инфекций в пульмонологии рекомендуют азитромицин как один из препаратов первого ряда в лечении пневмоний у пациентов I и II групп, поскольку он охватывает весь спектр возможных возбудителей, а также является безопасным и удобным в применении препаратом.

**Ключевые слова:** макролиды, пневмония, эффективность

## Summary

### Azithromycin as an effective antibacterial agent in pulmonology

S.S. Levenets<sup>1</sup>, R.M. Matsyuk<sup>2</sup>, P.I. Lohoyda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv; <sup>2</sup>SJSHC «Artem», Kyiv

Bacterial infection ranks first among causes of pneumonia and exacerbations of COPD, and that is why rational antibiotic therapy has priority in pulmonology. Azithromycin as one of the most advanced macrolide drugs are effective in treating patients with pneumonia of mild or moderate severity, which are treated as outpatients and in patients with bacterial exacerbation of COPD. Current national guidelines and recommendations of the international community of treatment bacterial infections in pulmonology recommend azithromycin as one of the first-line drugs in the treatment of pneumonia in patients groups I and II, as it covers the whole spectrum of possible pathogens and is safe and easy to use.

**Key words:** macrolides, pneumonia, efficiency