

Лікування захворювань органів дихання в амбулаторній практиці: який антибіотик призначити

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

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

У статті розглянуто механізми дії, показання до призначення і аналіз ефективності використання макролідів, зокрема спіраміцину, при інфекціях дихальних шляхів в амбулаторних умовах.

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

Проблема респіраторних інфекцій, незважаючи на значний прогрес медичної науки в останні десятиліття, продовжує зберігати свою актуальність. Істотно захворюваність бактеріальними респіраторними інфекціями, а також висока частота розвитку серйозних бактеріальних ускладнень на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) вимагають своєчасного та обґрунтованого підключення в терапію антимікробних препаратів (АМП). На частку гострих респіраторних інфекцій припадає близько 75% призначень АМП у медичній практиці [1, 20].

Якість застосування АМП на амбулаторному етапі залишається незадовільною. Це пов'язано з недостатньою підготовкою лікарів в області антимікробної терапії, низькою прихильністю лікарів до стандартів використання АМП в амбулаторних умовах, надмірними вимогами пацієнтів до лікування, а також наявністю вільного безрецептурного доступу до АМП і безконтрольного продажу АМП в аптеках. За даними різних фармакоепідеміологічних досліджень, у 20–50% випадків гострих респіраторних інфекцій призначення антибіотиків визнано невиправданим [1, 13, 28].

Принципи раціонального застосування антимікробних препаратів в амбулаторній практиці

У своїй практичній діяльності лікар загальної практики–сімейний лікар має дотримуватися базових принципів раціонального застосування антимікробних препаратів в амбулаторній практиці [40]:

1. Антимікробний препарат слід призначати тільки при наявності обґрунтованих показань: наявності задокументованої або передбачуваної бактеріальної інфекції (окрім обмежених випадків антибіотикопрфілактики);

2. Вибір оптимального режиму антибактеріальної терапії слід здійснювати з урахуванням фармакокінетики і фармакодинаміки антибіотика, тобто призначення адекватного антибіотика в адекватній дозі при запланованій адекватній тривалості терапії.

3. При виборі АМП необхідно знати регіональну ситуацію з антибіотикорезистентністю найбільш актуальних збудників та враховувати наявність у пацієнта ризику інфікування даними стійкими збудниками.

4. Уникати призначення АМП низької якості і з недоведеною ефективністю.

5. Уникати необґрунтованого профілактичного призначення антибактеріальних, антифунгальних і протівірусних засобів.

6. Оцінювання ефективності антимікробної терапії слід проводити в інтервалі 48–72 год після початку лікування.

7. Пояснювати пацієнтам шкоду недотримання встановленого режиму антибактеріальної терапії і небезпеку самолікування антибіотиками.

8. Сприяти дотриманню пацієнтами встановленого режиму застосування АМП (препарат, добова доза, кратність вживання, тривалість застосування).

9. Використовувати у практичній роботі можливості мікробіологічної лабораторії і активно впроваджувати експрес-методи по етіологічній діагностиці інфекцій.

10. Використовувати в якості керівництва практичні рекомендації експертів, що базуються на доказовій медицині.

Обґрунтування призначення антибактеріальних засобів

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

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

У 2008 році National Institute for Clinical Excellence (NICE) опублікував рекомендації для лікарів загальної практики з тактики ведення пацієнтів з гострими інфекціями дихальних шляхів вірусно-бактеріальної етіології із схильністю до спонтанного вирішення, які можуть бути рекомендовані до практичного використання в амбулаторній практиці [26].

Рекомендації NICE

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

- важкий суб'єктивний стан пацієнта або важкий перебіг захворювання, що серйозно обмежує активність пацієнта;
- симптоми і клінічні ознаки не дозволяють виключити серйозну інфекцію нижніх дихальних шляхів або ускладнений перебіг інфекції (пневмонія, мастоїдит, перитонзиллярний абсцес, інтраорбітальні ускладнення або залучення ЦНС);

- пацієнти, які мають високий ризик ускладненого або прогресивного перебігу інфекції унаслідок важких супутніх захворювань (важке ХОЗЛ або бронхіальна астма, муковісцидоз, печінкова або ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, імуносупресія унаслідок захворювання або медикаментозної терапії, маленькі діти, які народилися недоношеними);
- пацієнти віком понад 65 років з гострим кашлем і двома з наведених нижче критеріями або віком понад 80 років з одним з наведених нижче критеріїв:
 - госпіталізація у попередні 12 міс;
 - цукровий діабет (1-й або 2-й тип);
 - застійна серцева недостатність;
 - застосування глюкокортикоїдів.

2. Розглянути невідкладне призначення антибіотиків у наступних клінічних ситуаціях:

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

3. Для дорослих і дітей понад 3 міс, які не потрапляють у категорію 1 або 2, з симптомами застуди, кашлю, гострого середнього отиту, гострого тонзиліту, гострого риносинуситу, гострого трахеїту або бронхіту виправдана тактика непризначення антибіотика або відстроченого призначення антибіотика – через 5–7 днів у разі збереження або посилення симптоматики на тлі адекватної симптоматичної терапії.

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

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

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

Обґрунтування вибору АМП при позалікарняних інфекціях

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

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

У більшості випадків гострих позалікарняних респіраторних інфекцій етіологія цих захворювань цілком передбачувана і включає обмежений перелік потенційних збудників. Позалікарняні бактеріальні респіраторні інфекції спричиняють переважно *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* і *Mycoplasma catarrhalis*, рідше – *St. pyogenes*, *S. Aureus* [3, 5, 8, 33, 34, 36, 37, 40, 45]. Якщо ще 15–20 років тому лідерами були пневмокок (50–60%) та гемофільна паличка (20–30%) в етіології респіраторних бактеріальних захворювань, то дослідження останніх років свідчать про збільшення участі в етіології даної патології, особливо у дітей, хламідофільної інфекції, що сягає, за ре-

зультатами численних досліджень, 30–40% [44]. Окрім того, встановлено, що пеніцилінрезистентність усіх досліджуваних штамів пневмокока, що залишається провідним бактеріальним збудником респіраторних інфекцій, зросла приблизно до 50% [5, 34, 36, 40, 43].

Відповідно до основного положенням антимікробної терапії, при інших рівних умовах слід вибирати антибактеріальний препарат найбільш вузького спектра активності. Адже невиправдане застосування антибіотиків широкого спектра супроводжується високим ризиком селекції антибіотикорезистентних штамів, як патогенів, так і сапрофітної мікрофлори (теорія супутнього збитку), а також більш високим ризиком розвитку інших небажаних реакцій.

Для лікування бактеріальних інфекцій в якості початкової терапії можна використовувати β -лактами (амінопеніциліни і цефалоспорины) або макроліди. Слід пам'ятати, що β -лактами і макроліди мають високу терапевтичну активність відносно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*. Проте β -лактами, на відміну від макролідів, не діють на атипіві внутрішньоклітинні збудники (хламідії, мікоплазми, леґіонели). Непрямим клінічним підтвердженням цього є неефективність терапії β -лактамами антибіотиками у 15–20% випадків захворювань і позитивний результат лікування макролідами [19, 44].

Крім цього, макроліди відрізняються здатністю створювати високі внутрішньоклітинні концентрації, що найбільш виражено у 16-членних макролідів. Представників цієї групи антибіотиків прийнято вважати найбезпечнішими антибактеріальними препаратами.

Відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.) макроліди включені у перелік препаратів вибору при пневмоніях.

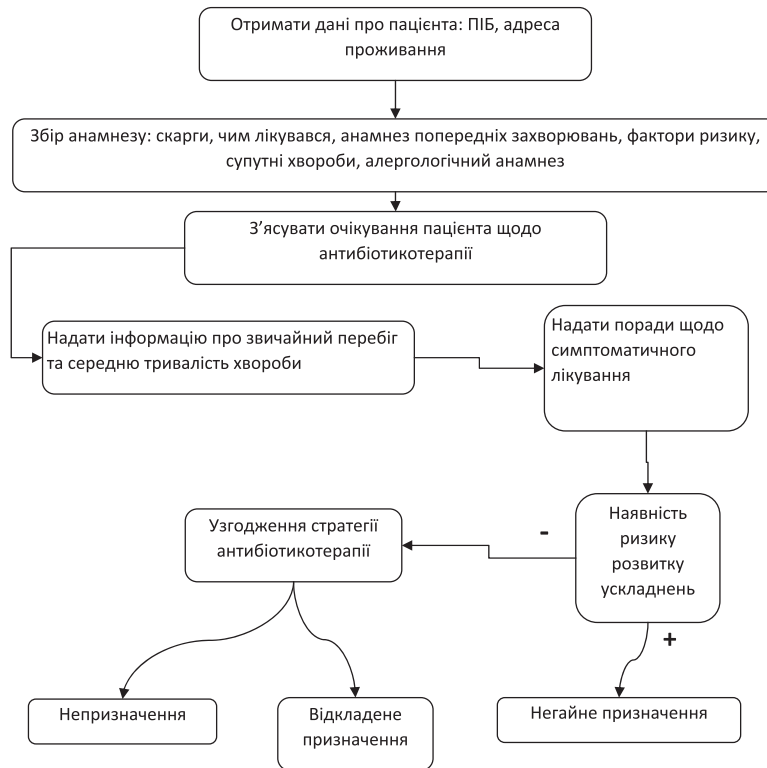
У хворих на негоспітальну пневмонію (НП) І групи (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології, які не вживали за останні 3 міс антибактеріальні препарати) при стартовій антибактеріальній терапії адекватний клінічний ефект можливий при пероральному вживанні антибактеріального препарату (монотерапія). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін або макролід. За неможливості застосування у хворих препарату вибору призначають альтернативний препарат – респіраторний фторхінолон III–IV покоління.

Таким чином, перед сімейним лікарем гостро постає питання: який антимікробний препарат (амоксицилін або макролід) має бути призначений першочергово? На перший план виходить проведення диференціальної діагностики між типовою пневмоковою пневмонією та пневмонією, що викликана атипівими збудниками. Для цього сімейний лікар має чітко орієнтуватися як у клінічній картині пневмокової пневмонії, так і клінічних проявах пневмонії, спричинених *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

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

Сімейний лікар повинен враховувати, що клінічні прояви мікоплазменної та хламідійної пневмонії багато в чому відрізняються від класичної пневмокової. Зазвичай мікоплазменна і хламідійна пневмонії починаються з респіраторного синдрому, який проявляється трахеобронхітом, назофарингітом, ларингітом; характерні субфебрилітет, малопродуктивний, болісний кашель, мізерні аускультативні дані; мають місце «позалеженеві» прояви – шкірні, суглобові, гематологічні, гастроентерологічні, неврологічні та інші, а також відсутність лейкоцитозу з нейтрофіліозом у загальному аналізі крові. Захворювання супроводжується шийною лімфаденопатією, поліморфним шкірним висипом. У

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



Алгоритм дій лікаря при гострих респіраторних інфекціях

10–40% випадків відзначається двобічне ураження легеневої тканини, часто немає чітких об'єктивних і рентгенологічних ознак інфільтрації, а культуральна діагностика їх утруднена. Таким чином, знання особливостей клінічного перебігу «атипових пневмоній» дасть можливість сімейному лікарю розпочати емпіричну антибактеріальну терапію НП з препарату, який є найбільш доцільним у конкретній клінічній ситуації.

У хворих II групи (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, які вживали за останні 3 міс антибактеріальні препарати) виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального вживання антибіотиків. Однак 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 може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипові збудники. Тому на другому етапі антибіотикотерапії слід додати макролід до β-лактаму або ж замість такої комбінованої терапії призначити монотерапію фторхінолоном III–IV покоління.

Гострий бронхіт. Найчастіше дане захворювання викликають віруси (віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні та ін.). Тільки в 5–10% випадків збудниками є *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* і *Bordetella pertussis* [21]. Більшу частоту відзначено під час епідемій гострого захворювання серед населення, а також серед військових або студентів коледжів, які проживають у кампусах. У цих випадках у близько 36% пацієнтів виявляють змішану інфекцію: вірус і *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* або *B. Pertussis*. Згідно з уніфікованим протоколом «Гострі респіраторні інфекції» [35], у патогенезі деяких ГРІ (мікоплазмози, хламідіози, рикетсіози) велике значення має клітинний імунітет, певні недоліки якого часто призводять

до персистенції цих збудників, особливо у дітей. Відтак у багатьох випадках мають справу не з черговим інфікуванням, а з реактивацією персистивної інфекції, що необхідно враховувати у лікуванні.

Відповідно до Уніфікованого клінічний протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» (2014) алгоритм дій лікаря при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) наведено на малюнку [35].

При бронхітах, викликаних атиповими збудниками (нормальна чи субфебрильна температура тіла, задишка, відсутність чіткої інтоксикації, невіраженість фізикальних даних при наявності завзятого, сухого чи непродуктивного кашлюкоподібного нав'язливого кашлю), при затяжному перебігу бронхіту препаратами вибору є макроліди.

Одним із найбільш досліджених і відомих макролідів є спіраміцин. У проведених численних клінічних дослідженнях доведена висока ефективність препарату Роваміцин® у лікуванні бактеріальних респіраторних захворювань.

Спіраміцин (Роваміцин®) володіє високою активністю щодо типових і атипових збудників респіраторних інфекцій.

Спіраміцин здатний накопичуватися у багатьох відділах респіраторного тракту [3, 38, 39]. Його високі концентрації, які набагато перевищують концентрації у крові, визначають як у тканинах верхніх відділів дихальних шляхів – мигдаликах, аденоїдах, слизових оболонках придаткових пазух носа, особливо при їхньому запаленні або гіперплазії (від 10 до 40 мг/л) [1, 38, 39], так і в нижніх відділах, включаючи легеневу тканину (нормальну і ателектазовану), бронхіальний секрет, мокротиння.

Роваміцин® добре проникає в альвеолярні макрофаги і рідину, що вистилає альвеоли, створюючи концентрації, які істотно перевищують такі, що визначаються у сироватці крові і слизовій оболонці бронхів. Концентрації спіраміцину всередині клітин, особливо фагоцитарних (альвеолярні макрофаги, нейтрофільні гранулоцити), перевищують концентрації у позаклітинному середовищі і сироватці крові у 20–30

разів [10, 38, 39]. При цьому важливо, що внутрішньоклітинний спірамідин не піддається клітинному метаболізму і знаходиться у клітинах в активному стані [25, 38, 39]. Завдяки здатності спірамідину накопичуватися всередині клітини в активному стані істотно пролонгується дія препарату.

Ще одна унікальна, характерна для спірамідину властивість – це наявність постантибіотичного ефекту, який визначає збереження інгібувального впливу на розмноження бактерій навіть після зникнення з крові або вогнища запалення. У цьому відношенні Роваміцин® перевершує багато інших макролідів. Для спірамідину характерний тривалий постантибіотичний ефект, виражений більшою мірою, ніж у 14-членних макролідів [31, 38, 39].

Лікувальний ефект спірамідину при респіраторній патології посилюється також і за рахунок протизапальної та імунотулювальної дії цього препарату. Імунотулювальний ефект заснований на здатності гальмувати утворення ІЛ-2, підвищувати продукцію ІЛ-6 і стимулювати фагоцитоз [22, 31, 38, 39].

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

Відсутність антибактеріальної активності спірамідину щодо грамнегативних бактерій кишкової групи, ентерококів і низки анаеробних бактерій робить його інтактним по відношенню до аеробних і анаеробних компонентів нормального біоценозу кишечника, тобто Роваміцин® не здатний скільки-небудь помітно впливати на мікрофлору кишечника, порушувати її колонізаційну резистентність та не спричинює дисбактеріоз. Дисфункція кишечника (нудота, іноді блювання, почастішання випорожнень, біль у животі), яку відзначають як побічну дію антибіотика, спричинена не порушеннями мікрофлори кишечника, а посиленням перистальтики.

Лечение заболеваний органов дыхания в амбулаторной практике: какой антибиотик назначать
Л.В. Химион, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Т.О. Ситук

В статье рассмотрены механизм действия, показания к назначению и анализ эффективности использования макролидов, в частности спирамицина, при инфекциях дыхательных путей в амбулаторных условиях.
Ключевые слова: респираторные инфекции, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, макролиды, спирамицин, Ровамицин®.

Зазвичай, усі ці симптоми зникають при зниженні лікувальної дози. Тому слід пам'ятати, що виникнення диспепсичного синдрому під час лікування Роваміцином® та іншими макролідами не є підставою до призначення еубіотиків або ферментних препаратів.

Окрім цього, слід зазначити, що спірамідин, на відміну від 14- та 15-членних макролідів, практично позбавлений прокінетичної активності та значно рідше зумовлює небажані лікарські реакції (НЛР) з боку травного тракту (ТТ), а також прояви гепатотоксичності [23]. Диспепсичні розлади мають, як правило, слабкий і тимчасовий характер.

Серед позитивних ефектів застосування 16-членних макролідів, зокрема спірамідину, відзначається їхня більша безпека у порівнянні з 14- і 15-членними. Так, Роваміцин® не впливає на активність ферментної системи цитохрому Р450, тому при його застосуванні відсутній ризик лікарських взаємодій, характерних, насамперед, для 14-членних макролідів (еритроміцину, кларитроміцину та ін.). Таким чином, спірамідин можна без ризику призначати пацієнтам із супутніми захворюваннями, які отримують лікування теофіліном, карбамазепіном, циклоспорином, бромокриптіном, дизопірамідом, цизапридом та іншими препаратами, що метаболізуються за участі цитохрому Р450. Спірамідин не впливає на фармакокінетику дігосину, варфарину, кортикостероїдів і оральних контрацептивів [24]. Таким чином, спірамідин є найбільш безпечним серед макролідів з точки зору мінімального ризику виникнення лікарських взаємодій. Роваміцин® можна призначати хворим з різноманітними хронічними захворюваннями, які потребують постійної базисної терапії, інколи достатньо великою кількістю препаратів.

Спірамідин завдяки своїй прекрасній переносимості і відсутності тератогенності – єдиний антибіотик групи макролідів, використання якого дозволено вагітним протягом усього періоду вагітності, у той час як використання еритроміцину допускається лише після 16-го тижня вагітності [6, 7, 16], а тетрациклін та фторхінолони протипоказані.

Слід зазначити, що клінічно значущі особливості природного 16-членного макролідного антибіотика спірамідину, такі, як антимікробний спектр, фармакокінетичні параметри, відомості про клінічну та мікробіологічну ефективності, профіль безпеки, дозволяють йому займати важливе місце серед інших АМП у сучасній клінічній практиці.

Treatment of respiratory diseases in outpatient practice: which antibiotic to prescribe
L. V. Himeon, O. B. Yashchenko, S. V., Danyluk, T. O. Situk

The article considers the mechanism of action, indications for use and analysis of efficiency of using the macrolides, in particular spiramycin, I case of respiratory tract infections in the outpatient setting.
Key words: respiratory infections, antimicrobial drugs, antibiotic resistance, macrolides, spiramycin, Rovamycin®.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35

Данилюк Светлана Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35

Яценко Оксана Борисовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35

Ситук Татьяна Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 207-76-00

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ball P., Baquero F., Cars O., et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 31–40.
2. Beekmann S., Heilmann K., Richter S. et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int. J Antimicrob Agents* 2005; 25:148–56.
3. Bergogne Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl. B):117–22.
4. Bergogne-Berezin E. Predicting antibiotic efficacy in respiratory tract infections. In: *The 7th International Congress for Infectious Diseases*. Hong Kong 1996:Abstr. 6003.
5. Colin M. Sox et al. Trends in Otitis Media Treatment Failure and Relapse // *Pediatrics*. – 2008. – № 121. – P. 674–679.
6. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79:234–7.
7. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 1999; C.13:531–6.
8. David M. Spiro et al. WaitandSee Prescription for the Treatment of Acute Otitis. Media: A Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – 2006. – 13, 296. – P. 1235–1241.
9. Desmots G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl. J. Med.* 1974; 290:1110–6.
10. Desnottes J.F. New aspects of spiramycin's effect on bacteria - host cell interactions. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases*. Hong Kong 1996:4–6.
11. Felmingham D., Reinert R., Hirakata Y., et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J. Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl S1): 25–37.
12. Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F., et al. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40:159–64.
13. 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.
14. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Suppl 3):12–5.
15. Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., et al. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:767–73.
16. Kallen B.A.J., Otterblad Olausson P., Danielsson B.R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans. *Reprod. Toxicol.* 2005; 20:209–14.
17. Kastner U., Guggenbichler J. Influence of macrolide anti-biotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection* 2001; 29:251–6.
18. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin. *Drug Invest* 1993; 6 (Suppl. 1):15–28.
19. Marrie T.J., Peeling R.W., Reid T., De Carolis E., Canadian Community Acquired Pneumonia Investigators. Chlamydia species as a cause of community-acquired pneumonia in Canada // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 779–784.
20. McCaig L. F., Hughes J. M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214–9.
21. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. (2007) ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.*, 29(6): 1256–1276.
22. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., et al. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2643–7.
23. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Clinical pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokin* 1992; 23:106–31.
24. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Clinical pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokin* 1992; 23:106–31.
25. Pocardo J.-J., Albert F., Desnottes J.F., et al. Intraphagocytic penetration of macrolides: in vivo comparison of erythromycin and spiramycin. *J. Antimicrob. Chemother* 1985; 16:167–73.
26. 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.
27. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18 (Suppl. 1): S71–S76.
28. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7 (Suppl 6): 5–8.
29. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J Infect Dis* 1992; 84:23–31.
30. USP DI. Drug Information for health care professional. 20th Ed. Micromedex Inc 2000.
31. Watanabe T., Kanno M., Tejima E., et al. Effects of macrolides on ultrastructure of *Staphylococcus aureus* during the post-antibiotic phase. In: *Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy*. Berlin 1991:p. 726–7.
32. Wong S.-Y., Remington J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18:853-62. Moskovitz B.L., Stanton T.L., Kusmierek J.J.E. Spiramycin therapy for cryptosporidial diarrhoea in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl. B):189–91.
33. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма». Адапована клінічна настанова заснована на доказах «Бронхіальна астма».
34. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 85 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит». Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Гострий риносинусит».
35. 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». Адапована клінічна настанова «Грип та гострі респіраторні інфекції».
36. Наказ МОЗ України від 19. 03. 2007 року № 128. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокomialну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб.
37. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень». Адапована клінічна настанова «Хронічне обструктивне захворювання легень».
38. Потенціал применения спирамицина в современной клинической практике / О.У. Стецюк, И.В. Андреева, Р.С. Козлов // *Клин микробиол антимикроб химиотер.* – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 218–238.
39. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Странчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
40. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Сличак. – М.: Издательство Престо, 2014 – 121 с.
41. Странчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной терапии (классика и современность). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:286–97.
42. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение спирамицина (ровамицина) в лечении инфекций у детей и взрослых. *Антибиотики и химиотерапия*. 2001; 46 (3):29–36.
43. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – М.: Российское респираторное общество, 2010.
44. Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абауров А.Е. Хламидиоз у детей. – Донецк; Киев; Днепрпетровск, 2009. – 226 с.
45. Юлиш Е.И., Подолька В.Л., Бухтияров Э.В., Корниева Л.С. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение пяти лет (2001–2006 гг.) // *Здоровье ребенка*. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
46. Яковлев С.В. Спирамицин (Ровамицин): вторая молодость макролидного антибиотика. *Трудный пациент*. 2006; 4 (1):3–6.

Статья поступила в редакцию 24.11.2016