

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев



Л.В. Юдина

Применение антибиотиков у больных острым бронхитом

Клинический разбор

Лечением больных с острыми инфекциями нижних дыхательных путей занимаются не только терапевты. Широкое внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов (АБП) позволило предупредить ряд осложнений и спасти многие жизни. Однако мощное действие антибиотиков, уничтожающих бактерии и замедляющих их рост, уменьшило количество чувствительных штаммов и привело к распространению резистентной микробной флоры. Эта ситуация весьма опасна, поскольку необоснованное назначение антимикробных средств может привести к тому, что в будущем аптечные склады будут заполнены АБП, а лечить будет нечем.

Наиболее часто в практической деятельности врача поликлиник сталкиваются с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Причиной ОРЗ у взрослых чаще всего являются вирусы, а в случае бактериального инфицирования — следующие микроорганизмы:

- условно-патогенная кокковая флора (стрептококки, золотистый стафилококк, гемолитическая палочка); вызывает острые фарингиты, бронхиты;
- атипичные возбудители (легионеллы, микоплазмы, хламидии); ответственны за назофарингиты, ангины (острые тонзиллиты), бронхиты.

Для ОРЗ без повреждения миндалин, вызванных условно-патогенной флорой, характерны:

- катаральные симптомы, которые связаны с поражением одного-двух отделов верхних дыхательных путей;
- гиперемия ротоглотки (при наличии гнойного назофарингита) с синюшным оттенком, локализованная на задней стенке глотки;
- выделения, чаще гнойного характера;
- лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и нейтрофилезом, повышенная СОЭ;
- рентгенологически возможно усиление легочного рисунка за счет воспаления бронхов разного калибра.

ОРЗ, вызванные атипичными возбудителями:

- чаще возникают вне периода эпидемий (зимой, летом);
- имеют разное начало — острое или подострое, но катаральные явления появляются с первого дня заболевания;
- характеризуются распространенным поражением верхних дыхательных путей, напоминающим вирусное, серозными или серозно-слизистыми выделениями;
- возможна относительная брадикардия;
- конъюнктивит, эписклерит — редко;
- отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.

Суперинфекция, т. е. бактериальные осложнения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), развивается, как правило, после 5-7-го дня заболевания и изменяет его классическое течение. Осложнениями ОРВИ могут быть инфекции как верхних (синусит, тонзиллофарингит), так и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония).

Острый бронхит (ОБ) — это случай ОРВИ с тяжелым или продолжающимся кашлем, сохраняющимся до 3-4 нед после исчезновения признаков острой респираторной инфекции [1]. У 90% больных возбудителем ОБ являются вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус). В 70-90% случаев ОБ ассоциируется с инфекционным заболеванием и необходимостью назначения антибактериальной терапии, что представляется неоправданным, поскольку АБП не имеют точки приложения при вирусной инфекции, а доказательства бактериальной природы ОБ выявляются не более чем в 10% случаев [2]. С одной стороны, частое назначение АБП при ОБ объясняется опасением врачей пропустить более тяжелое заболевание (пневмонию, плеврит), с другой — пациенты ожидают такого лечения, поскольку у них высокая температура тела ассоциируется с применением антибиотиков.

Назначение АБП при ОБ с первых дней заболевания является грубой ошибкой, которая неоднократно освещалась в медицинской литературе. Важно диагностировать ОБ, хотя до настоящего времени отсутствует золотой стандарт диагностики этого заболевания.

Предположить наличие ОБ вирусной этиологии можно при:

- появлении острого кашля;
- высокой температуре тела (38,5-39,5 °С);
- возникновении симптомов инфицирования верхних дыхательных путей (боли в горле, насморка);
- отсутствии тахикардии (<100/мин);
- отсутствии тахипноэ (<24/мин);
- отсутствии локальной физикальной симптоматики.

В таких ситуациях с первых дней заболевания АБП не показаны. При затянувшемся (до 5-7 дней) процессе (к тому времени температура тела может снизиться до субфебрильных цифр) можно рассмотреть необходимость проведения антибактериальной терапии. Показанием к назначению АБП являются клинические признаки, указывающие на бактериальную природу заболевания (наличие слизисто-гнойной или гнойной мокроты, симптомы интоксикации, измененные физикальные данные, возможные изменения в общем анализе крови).

Для подтверждения или исключения бактериальной инфекции обычно используются так называемые маркеры бактериального воспаления [3]:

- уровень лейкоцитоза $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$;
- С-реактивный белок ≥ 30 мг/л;
- прокальцитонин ≥ 2 нг/мл

Для решения вопроса о целесообразности назначения АБП и выборе рациональной антибиотикотерапии необходимо к каждому пациенту подходить индивидуально. Рассмотрим клиническую ситуацию.

Больная М., 35 лет, воспитатель детского сада, заболела остро 2 нед назад. Появились ломота во всем теле, слабость, светобоязнь, озноб, температура тела повысилась до 39,5 °С. Пациентку беспокоил сухой надсадный кашель. При аускультации дыхание было везикулярным, хрипы не выслушивались. Самостоятельно начала принимать ампициллин по 3 таблетки в день (дозировку препарата мы даже не обсуждаем). Температура тела нормализовалась на 3-й день. Учитывая клиническую ситуацию, можно думать об ОРЗ, однако пациентка принимала антибактериальный препарат, что абсолютно не оправданно. Снижение температуры тела было не связано с приемом АБП.

Через 3 дня у пациентки возникли слабость, осиплость голоса, кашель с выделением желтоватой мокроты, вновь поднялась температура тела до 37,4 °С. При аускультации дыхание жесткое, выслушивались сухие гудящие хрипы с обеих сторон. Лейкоциты — $12,2 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные — 5%), СОЭ — 19 мм/ч.

На данном этапе важно правильно установить диагноз, всегда должна быть настороженность в отношении пневмонии. Общими для этих заболеваний являются кашель (как правило, с выделением мокроты слизистого или слизисто-гнойного характера) и одышка. Признаками возможной негоспитальной пневмонии (НП) являются тахикардия >100 уд/мин, температура тела >38 °С, одышка >24 /мин, локальные звучные влажные хрипы или крепитация. Это признаки, при наличии которых необходимо сделать рентгенографию органов грудной полости (ОГП).

Хотелось бы отметить, что нередко наличие диффузных хрипов (жужжащих, свистящих или гудящих) над всей поверхностью легких неопытный доктор расценивает как наличие двусторонней пневмонии и назначает соответствующее лечение (как правило, АБП). Следует обратить внимание на то, что о наличии НП свидетельствует локальная симптоматика (аускультативная и рентгенологическая). При отсутствии локальной аускультативной симптоматики вероятность пневмонии составляет 2% [2].

На рентгенограмме ОГП данных в пользу НП не выявлено (рис.).



Рис. Рентгенограмма ОГП в прямой проекции

Пациентке был установлен диагноз ОБ и назначено лечение АБП кларитромицин (Фромилид уно) по 500 мг 1 р/день в течение 5 дней. Действия врача были абсолютно обоснованны. Во-первых, решено назначить АБП, во-вторых, был выбран макролид.

Высокая эффективность макролидов при инфекциях дыхательных путей обусловлена несколькими факторами. Во-первых, спектр их антимикробной активности включает большинство основных респираторных патогенов, таких как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, причем против пневмококков макролиды проявляют отчетливый пост-антибиотический эффект, более длительный, чем таковой бензилпенициллина. Как известно, многие штаммы *M. catarrhalis* и *H. influenzae* обладают способностью вырабатывать β-лактамазы, вследствие чего могут быть устойчивыми к аминопенициллинам. Для действия макролидов наличие этого механизма бактериальной защиты не имеет значения. Во-вторых, макролиды обладают благоприятными фармакокинетическими особенностями, позволяющими создавать высокие концентрации в соответствующих очагах воспаления. И наконец, в-третьих, они активны против атипичных возбудителей [5]. Кроме того, макролиды способны проявлять активность против некоторых грамположительных кокков, резистентных к пенициллинам. Несомненным достоинством макролидных АБП является хороший профиль безопасности, что существенно отличает их, например, от тетрациклинов, также хорошо проникающих внутрь клеток.

В настоящее время все более очевидным является тот факт, что, помимо уже известных антибактериальных свойств, макролиды, состоящие из 14 атомов

Продолжение на стр. 44.

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Применение антибиотиков у больных острым бронхитом

Продолжение. Начало на стр. 43.

в макролидном кольце (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15 членов (азалиды: азитромицин), оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие и потенциально могут применяться как для кратковременной, так и для долгосрочной иммуномодулирующей терапии.

В отличие от других АБП макролиды оказывают не только антибактериальное действие, но и обладают целым рядом неантибактериальных эффектов, среди которых наиболее изучены в эксперименте и доказаны в клинических условиях противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства, что обеспечивает:

- защиту мерцательного эпителия дыхательных путей;
 - увеличение мукоцилиарного клиренса;
 - уменьшение секреции бокаловидных клеток;
 - ослабление спазма бронхов [5, 6].
- Наиболее широкое применение имеют современные макролиды (klarитромицин, азитромицин). Особенности klarитромицина являются:
- устойчивость к соляной кислоте желудка (в 100 раз выше, чем у эритромицина);
 - максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 ч;
 - активный метаболит (14-гидрокси-klarитромицин) обладает антибактериальной активностью;
 - по отношению к *H. influenzae* метаболит более активен, чем klarитромицин.

В настоящее время в клинической практике доступна новая лекарственная форма klarитромицина с замедленным высвобождением (Фромилид уно), которая характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем в отношении респираторных патогенов. Замедленное высвобождение klarитромицина из таблеток способствует более длительному поддержанию терапевтических концентраций препарата в крови и тканях. Это принципиально важно для макролидных антибиотиков, эффект которых в большей степени определяется длительностью превышения сывороточных концентраций над значением минимальной подавляющей концентрации возбудителей. Это позволяет дозировать препарат с более длительными интервалами между приемами (каждые 24 ч), что повышает комплаенс.

В ходе микробиологических исследований мокроты у амбулаторных больных с ОБ в 8-23% случаев обнаруживали вирусы, у 45% обследованных – типичные бактерии (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), в 25% случаев – атипичные микроорганизмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) и *Bordetella pertussis*.

Макролиды активны не только в отношении грамположительной и грамтрицательной (klarитромицин, азитромицин) флоры, но и против внутриклеточных возбудителей, поэтому при ОБ предпочтение можно отдать именно этому классу АБП [7]. Лечащий врач для пациентки предпочел klarитромицин (Фромилид уно), тем более что больная самостоятельно уже принимала ампициллин. Следует помнить, что β-лактамы не активны против внутриклеточных патогенов, хотя это совсем не исключает возможность лечения ОБ амоксициллином, цефалоспорины II поколения или защищенными аминопенициллинами. При отсутствии атипичной флоры эти препараты будут эффективными.

На фоне лечения Фромилидом уно по 500 мг 1 р/день на протяжении 5 дней температура тела нормализовалась, кашель уменьшился, однако при аускультации продолжали выслушиваться сухие свистящие хрипы. Для долечивания пациентке была предложена следующая терапия.

1. Ипратропия бромид / фенотерол, т. к. компоненты препарата имеют разные точки приложения

и оказывают действие на различные механизмы бронхоспазма.

2. Муколитик (выбран амброксол, поскольку он по своему фармакологическому действию является муколитическим препаратом с выраженным отхаркивающим действием).

3. Фенспирид в дозе 80 мг (1 таблетка) 3 р/день.

На фоне проведенной терапии кашель прекратился, аускультативная картина в легких нормализовалась.

Таким образом, причиной ОБ чаще всего является вирусная инфекция. Назначение АБП при этом является неоправданным, поскольку они в данной ситуации не имеют точки приложения.

АБП, как правило, назначается не ранее, чем через 5-7 дней при имеющей высокую вероятность или доказанной бактериальной природе ОБ (встречается в 5-10% случаев). Если учесть, что у 25% пациентов с ОБ этиологическим фактором является атипичная (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и др.), а у 45% – типичная флора (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*), то препаратами выбора могут быть макролиды (например, klarитромицин), воздействующие как на типичных, так и на атипичных возбудителей, или β-лактамы, активные против первых.

Преимуществом klarитромицина перед β-лактамами АБП является активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Положительным фактором является и то, что макролиды не обладают перекрестными аллергическими реакциями с препаратами, содержащими в своем составе β-лактамное кольцо

(аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенымы), что позволяет использовать их у лиц с аллергией на β-лактамы.

Пациентам с ОБ достаточно назначения коротких курсов таблетированных АБП (не более 5-7 дней). С этой целью можно использовать пролонгированную форму klarитромицина (Фромилид уно), которая позволяет принимать препарат 1 р/сут. Коротким курсам терапии АБП в настоящее время уделяется большое внимание, поскольку они имеют преимущества перед 10-14-дневными схемами, позволяя улучшить приверженность пациентов к лечению. Короткие курсы антибактериальной терапии снижают стоимость лечения, уменьшают риск побочных реакций и риск развития резистентности [8].

Совместное назначение АБП с антигистаминными, противогрибковыми, иммуномодулирующими средствами не целесообразно из-за отсутствия доказательств преимущества их совместного назначения. Нежелательно одновременно с антибиотиками использовать и жаропонижающие средства, поскольку это может скрыть отсутствие эффекта и отсрочить замену препарата.

Литература

1. Mason R.J. et al. Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition, Elsevier inc, USA 2005; 1: 872.
2. О.Б. Березняков. Здоров'я України, 2008; 12: 38-39.
3. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания / Лечащий врач, 2009. [Электронный ресурс]. // Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2009/06/9784082/?format=print>
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в лечении инфекций верхних дыхательных путей [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcl05.shtml>
5. Hammerschlag M.R. Advances in the management of Chlamydia pneumoniae infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2003 Oct; 1 (3): 493-503.
6. Tamaoki J. The effect of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125: 41-51.
7. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритм и организация антибиотикотерапии. Москва. 2004; 221 с.
8. Reyers H., Guiscafe H., Munoz O. et al. Antibiotic noncompliance and waste in respiratory tract infections and acute diarrhea. Clin Epidemiol 1997; 50: 1297-304.

3

Фромилид / Фромилид уно

Форма выпуска и состав. Фромилид. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит 250 мг или 500 мг klarитромицина. Фромилид уно. Таблетки с модифицированным высвобождением, 1 таблетка содержит 500 мг klarитромицина. **Фармакологические свойства.** Klarитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов, взаимодействует с 50S-рибосомальной субъединицей бактерий, таким образом подавляя синтез белка. В основном оказывает бактериостатическое, а в некоторых случаях также бактерицидное действие (относительно *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*). Благодаря меняющейся структуре рибосом клеток человека макролиды не связываются с рибосомальными единицами человеческой клетки, что и является причиной низкой токсичности макролидов у людей. **Фармакокинетика.** Klarитромицин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет примерно 55% после перорального приема. Klarитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма, где достигает концентраций в 10 раз больших, чем в плазме. **Показания.** Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.), инфекции верхних дыхательных путей (острый синусит, тонзиллофарингит), инфекции кожи и мягких тканей. **Способ применения и дозы.** Фромилид уно. Принимают внутрь во время еды, не разжевывая, запивая водой; рекомендуемая доза klarитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг (1 таблетка) каждые 24 ч, при тяжелых инфекциях дозу

можно увеличить до 1000 мг (2 таблетки) каждые 24 ч. Фромилид. Принимают внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза klarитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг 2 р/сут, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг 2 р/сут. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к klarитромицину или другим макролидным антибиотикам или к компонентам препарата, тяжелая печеночная или почечная недостаточность; одновременное применение с терфенадином, цизапридом, пимозидом, астемизолом или алкалоидами спорыньи; порфирия; период кормления грудью; возраст до 12 лет. **Побочные реакции.** Побочные эффекты, которые могут возникнуть при терапии klarитромицином, классифицированы таким образом: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 до <1/10); нечастые (≥1/1000 до <1/100), редкие (≥1/10 000 до <1/1000), очень редкие (<1/10 000); включая отдельные случаи (нельзя подсчитать из имеющихся данных). Со стороны ЖКТ: частые – тошнота, снижение аппетита, боль в животе; рвота, диарея, временные изменения вкуса; нечастые – стоматит, глоссит, временные изменения обоняния, редкие – временное изменение цвета зубов и языка; очень редкие – панкреатит, псевдомембранозный колит. Со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые – крапивница; очень редкие – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек. Со стороны иммунной системы: очень редкие – анафилаксия. Со стороны нервной

системы: частые – головная боль; очень редкие – вертиго, головокружение, парестезии, нарушения сна, ночной бред, спутанность сознания, чувство страха, галлюцинации, психотические реакции и судороги. Со стороны слухового аппарата: очень редкие – звон в ушах, временные расстройства слуха. Со стороны гепатобилиарной системы: очень редкие – повышение уровня ферментов печени, холестатическая желтуха, гепатит (о печеночной недостаточности с летальным исходом сообщили у пациентов с тяжелой формой указанной болезни, принимающих другие препараты по поводу сопутствующей патологии). Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редкие – повышение уровня креатинина, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность. Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень редкие – артралгия и миалгия. Со стороны системы крови и лимфатической системы: редкие – тромбоцитопения. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редкие – удлинение QT-интервала, желудочковая тахикардия, пируэтная желудочковая тахикардия. Со стороны эндокринной системы: редкие – гипогликемия (чаще у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня сахара в крови). **Упаковка.** 5 таблеток с модифицированным высвобождением в блистере; 1 блистер в картонной коробке. 7 таблеток с модифицированным высвобождением в блистере; 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере; 2 блистера в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.