

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии послеподипломного образования

Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: место кларитромицина



И.Г. Березняков

Внедрение антибиотиков в клиническую практику оказало важнейшее влияние на судьбы человечества. По разным оценкам, благодаря антибиотикам продолжительность жизни людей увеличилась на 10 лет [1].

Антибиотики воздействуют на бактериальных возбудителей инфекций и не влияют на вирусы. Польза от их использования несомненна при тяжелых бактериальных инфекциях, однако при инфекциях нетяжелых, склонных к самоизлечению, она не столь очевидна. Именно к таким заболеваниям относятся наиболее распространенные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов: острый средний отит (ОСО), тонзиллофарингит, синусит. В данной статье с позиций доказательной медицины будут рассмотрены вопросы использования при этих заболеваниях антибиотиков и место среди них кларитромицина.

Кларитромицин относится к классу макролидных антибиотиков, а именно 14-членных макролидов. Препаратом-прототипом макролидов является эритромицин, а азитромицин и кларитромицин представляют новые макролиды. Макролиды активны в отношении ключевых возбудителей инфекций ВДП и ЛОР-органов: грамположительных (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. diphtheriae* и др.), грамотрицательных (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*) бактерий и внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella pneumophila* и др.). До настоящего времени ведутся дискуссии об активности макролидов в отношении *H. influenzae*, однако известно, что активный метаболит кларитромицина – 14-гидроксикларитромицин – по антигемофильной активности превосходит исходный препарат.

Активный метаболит из всех макролидов документирован только у кларитромицина. Важной особенностью этого класса антибиотиков является наличие иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств, которые присущи 14- и 15-членным макролидам, но не 16-членным [2]. Для макролидов характерно также наличие суб-МПК-эффекта, под которым понимают сохранение ингибирующего влияния антибиотиков на микроорганизмы после снижения их концентраций в сыворотке крови или месте локализации инфекции ниже минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя. Как полагают, наличие суб-МПК-эффекта обуславливает снижение вирулентности микрофлоры и повышение ее чувствительности к действию естественных защитных сил макроорганизма. Возможно, это и так, однако неоднократно продемонстрированная в научной литературе связь между использованием азитромицина (макролида с самым длительным периодом полувыведения) и селекцией резистентности к макролидам наводит на мысль, что следствием суб-МПК-эффекта может быть создание благоприятных условий для возникновения резистентности к антибиотикам.

Заслуженной популярностью у украинских врачей пользуется кларитромицин производства компании КРКА под торговым названием Фромилид®. Важно отметить, что в Украине зарегистрирована как обычная лекарственная форма кларитромицина для двукратного приема в течение суток, так и специальная форма для однократного приема под названием Фромилид® уно. Сокращение кратности приема медикаментов в течение суток непосредственно влияет на повышение готовности пациентов соблюдать врачебные рекомендации.

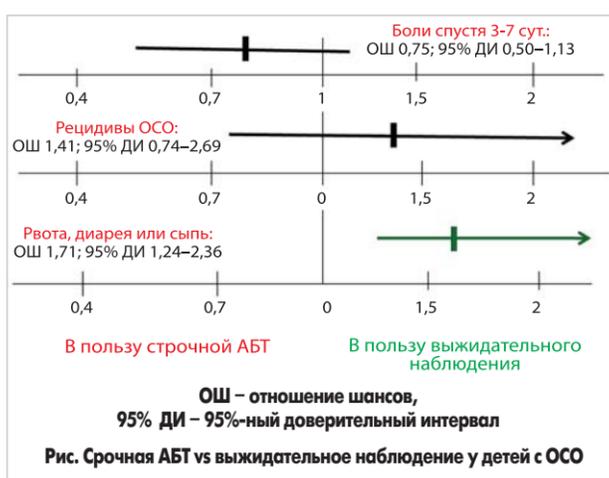
ОСО является одним из наиболее частых заболеваний в педиатрической практике. Пик заболеваемости приходится на возраст от 6 до 15 мес. В первые 3 года жизни от 50 до 85% детей переносят хотя бы 1 эпизод ОСО.

Возбудителями ОСО у новорожденных чаще всего являются *E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, у детей и взрослых (в т. ч. в случаях антибактериальной терапии в течение предшествующего месяца или неэффективности стартовой терапии препаратом выбора) – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Эффективность антибиотиков по сравнению с плацебо у детей с ОСО проанализирована в Кокрановском обзоре [3]. Одним из ключевых симптомов заболевания является боль в ушной области. Авторы исследования отметили высокую частоту спонтанного исчезновения боли, которая на 2-7-й день в объединенной контрольной группе составила 82%. Несмотря на высокую частоту спонтанного выздоровления, антибиотики снижали вероятность сохранения боли на 5% со 2-го по 7-й день лечения. Помимо этого, почти в 3 раза снижался риск перфорации барабанной перепонки и в 2 раза – риск возникновения отита во втором ухе (в случае исходного одностороннего отита). Однако нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) – рвота, диарея или сыпь – статистически значимо чаще регистрировались в группе детей, получавших антибиотики (на 34%).

Таким образом, антибиотики оказывают скромный позитивный эффект на клинику ОСО ценой некоторого повышения риска развития нетяжелых НЛЯ. Авторы исследования пришли к заключению, что наибольшую пользу антибиотики приносят у детей раннего детского возраста (до 2 лет) с двусторонним ОСО либо с сочетанием ОСО и отореей. У большинства детей с нетяжелым ОСО рекомендуют использовать выжидательную тактику, которая заключается в тщательном наблюдении за пациентом, использовании симптоматических средств, и лишь в случае их неэффективности прибегать к назначению антибиотиков [3].

Целесообразность выжидательной тактики нашла подтверждение в упомянутой работе. Срочная антибактериальная терапия (АБТ) не превосходила выжидательную тактику ни по частоте устранения боли спустя 3-7 сут от первичного обследования детей, ни по частоте рецидивов ОСО, однако существенно чаще сопровождалась развитием НЛЯ (рис.) [3].



В большинстве клинических исследований у больных с ОСО использовались β-лактамы антибиотики, что, в общем, не удивительно с учетом данных по этиологии заболевания. Именно полусинтетические пенициллины в комбинации с клавулановой кислотой или пероральные цефалоспорины I-II поколения сроком на 7-10 дней перечислены в качестве препаратов выбора в действующем в Украине протоколе оказания помощи детям с ОСО. В отсутствие эффекта на протяжении 2-3 сут применяют препараты резерва – макролиды; длительность курса АБТ также составляет 7-10 дней [4]. Объективности ради следует добавить, что макролиды, в частности кларитромицин, в ряде случаев могут быть препаратами выбора (например, при аллергии на пенициллин или у детей, получавших β-лактамы антибиотики по любому поводу в предшествующие нынешнему заболеванию ОСО 1,5-3 мес).

Причины возникновения острого тонзиллофарингита (ангины) могут быть как инфекционными, так и неинфекционными. Основными инфекционными возбудителями являются вирусы. Среди бактерий ключевое значение имеют β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА), на долю которых приходится 5-15% случаев фарингита у взрослых и 20-30% – у детей [5]. Пик заболеваемости отмечается у детей в возрасте 7-8 лет, в странах с умеренным климатом – зимой и ранней весной [6]. БГСА-инфекция редко возникает у детей младше 3 лет, распространенность фарингита в этой возрастной категории низкая. Выделение БГСА при посеве материала, полученного с помощью мазка из горла у бессимптомных пациентов, обычно свидетельствует о хронической колонизации. Этиологическая значимость иных бактериальных возбудителей – других стрептококков, арканобактерий, нейссерий, коринебактерий – невелика.

К сожалению, различить вирусный и бактериальный фарингиты на основании клинических, лабораторных или инструментальных признаков не представляется возможным. Наибольшей популярностью пользуются модифицированные критерии Центора [7, 8] (табл.). При наличии ≥4 критериев вероятность того, что возбудителем фарингита является БГСА, превышает 50%, тогда как при оценке в 3 балла составляет 28-35% [8].

Таблица. Модифицированные критерии Центора

Критерии	Баллы
Отсутствие кашля	1
Отечные и болезненные передние шейные лимфатические узлы	1
Температура тела >38 °С	1
Наличие экссудата на миндалинах или отек	1
Возраст	
3-14 лет	1
15-44 года	0
≥45 лет	-1
Сумма баллов	

Симптоматика вирусного фарингита обычно полностью исчезает в течение 3-7 дней [9]. Срочная АБТ позволяет не только улучшить результаты лечения больных с фарингитом, но и существенно снизить риск ряда постинфекционных осложнений. Так, риск возникновения острой ревматической лихорадки или заболевания ОСО снижается примерно в 3,5 раза, паратонзиллярного абсцесса – более чем в 7 раз, однако переоценивать эти данные не следует. Например, для предупреждения 1 случая ОСО необходимо пролечить антибиотиками около 200 больных с (предположительно) бактериальным тонзиллофарингитом. Частота госпитализаций по поводу паратонзиллярного абсцесса составляет порядка 1,66 случая на каждые 10 тыс. пациентов, переболевших инфекциями ВДП / тонзиллофарингитом. Поэтому срочная АБТ обычно рекомендуется лишь при наличии ≥4 модифицированных критериев Центора (иногда ≥3 критериев), а также при соответствующем настроении пациента / его родителей / опекунов. В остальных случаях прибегают к отсроченному (отложенному) использованию антибиотиков либо лечение проводится вообще без таковых.

БГСА сохраняют 100% чувствительность к пенициллину. Поэтому в рекомендациях Американского общества инфекционистов (IDSA) препаратами выбора остаются амоксициллин для приема внутрь сроком на 10 дней или однократная внутримышечная инъекция

Продолжение на стр. 40.

Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: место кларитромицина

Продолжение. Начало на стр. 39.

бензатинбензилпенициллина. При аллергии на пенициллин рекомендуются пероральные цефалоспорины I поколения, клиндамицин или макролиды также сроком на 10 дней [6].

В отечественном действующем протоколе рекомендуемые антибиотики перечисляются через запятую в следующем порядке: пенициллины, защищенные клавуланатом пенициллины, цефалоспорины I и III поколений, макролиды [11]. Наличие в этом перечне защищенных аминопенициллинов можно расценить как недоразумение, поскольку БГСА не вырабатывают β-лактамазы. А вот сопоставимая эффективность пенициллинов и макролидов в терапии стрептококковых фарингитов подтверждена экспертами Кокрановского сотрудничества. Макролиды и пенициллины сравнивались всего в 6 двойных слепых клинических исследованиях (из них 5 — у взрослых, причем в 3 случаях макролид был представлен кларитромицином), в которых БГСА-инфекция подтверждена с помощью быстрого теста на антигены и/или посевом мазка из горла. Клиническая эффективность и частота рецидивов при использовании обоих классов антибиотиков не различались. Переносимость макролидов и пенициллинов у взрослых оказалась сопоставимой [12].

Острый синусит входит в число первых 5 по значимости причин назначения антибиотиков врачами первичного звена. И это при том, что примерно в 98% случаев этиология заболевания вирусная, а более чем в 70% случаев оно излечивается самопроизвольно [13, 14]. В недавнем Кокрановском обзоре сравнительной эффективности антибиотиков и плацебо у больных синуситом было продемонстрировано, что небольшое позитивное действие антибиотиков (повышение частоты излечений, ускорение исчезновения гнойного отделяемого, снижение риска клинических неудач) происходит ценой существенного (более чем в 2 раза) возрастания частоты НЛЯ [14]. Авторы пришли к заключению, что в период между 7-м и 14-м днем лечения 5 человек из 100 выздоровеют быстрее, если будут получать антибиотики, а не плацебо; при этом из каждых 8 больных, принимающих антибиотики, 1 пациент испытает побочные эффекты. Поэтому антибиотики не рекомендуются в качестве средств первого ряда для лечения взрослых с клинически диагностированным риносинуситом. Однако последний вывод не распространяется на детей, лиц с нарушенным иммунитетом и больных с тяжелым течением заболевания [14].

В настоящее время эксперты IDSA рекомендуют назначать антибиотики лишь в случаях, когда:

- жалобы и симптомы синусита персистируют и не улучшаются (≥10 дней);
- проявления заболевания расцениваются как тяжелые (≥3-4 дней);
- наступает ухудшение или «вторая волна» заболевания (≥3-4 дней) [15].

Препаратами выбора являются аминопенициллины (защищенные или нет, зависит от условий конкретной страны; в Украине в данном качестве рекомендуются оба перечисленных антибиотика [16]). При этом длительность АБТ у взрослых составляет 5-7 дней, в то время как у детей — 10-14 дней [15].

В отечественном протоколе оказания помощи больным гайморитом перечень альтернативных антибиотиков для приема внутрь включает 2 цефалоспорины (цефуросима аксетил и цефаклор), 2 макролида (азитромицин и кларитромицин) и 1 респираторный фторхинолон (левофлоксацин). В этой связи следует привести любопытные данные, представленные экспертами Кокрановского сотрудничества. Они сравнили эффективность антибиотиков разных классов при остром гайморите. Первичной конечной точкой исследования была частота клинических неудач спустя 7-15 и 16-60 дней после начала лечения синусита (т. е. отсутствие полного выздоровления или улучшения). Ни пероральные цефалоспорины II-III поколения, ни макролиды не отличались от амоксициллина/клавуланата по частоте

клинических неудач спустя 16-60 дней после начала терапии. Однако лечение цефалоспорином по сравнению с использованием амоксициллина/клавуланата ассоциировалось с большей частотой клинических неудач спустя 7-15 дней после начала лечения, хотя и лучше переносилось. Лечение макролидами в эти же сроки, напротив, не отличалось от терапии амоксициллином/клавуланатом по клинической эффективности, а частота НЛЯ по итогам исследования была более чем в 2 раза ниже [17]. Представленные данные определенно свидетельствуют в пользу предпочтения макролидов (например, препаратов Фромилид® или Фромилид® уно) в качестве альтернативы аминопенициллинам.

Фармакокинетика и фармакодинамика кларитромицина

Кларитромицин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем прием пищи не влияет на скорость его всасывания. Период полувыведения препарата составляет от 3-4 ч (при приеме таблеток по 250 мг) до 5-7 ч (таблетки по 500 мг), что существенно выше, чем у амоксициллина (незащищенного или в комбинации с клавулановой кислотой — 1-1,3 ч) [18, 19]. Поэтому кратность применения кларитромицина меньше (обычные таблетки назначаются 2 р/сут, лекарственные формы с постепенным высвобождением — однократно). Данное обстоятельство имеет непосредственное клиническое значение. Приверженность больных к лечению (готовность соблюдать предписания врача) тесно связана с кратностью приема препарата и является наибольшей в случаях, когда пациент принимает медикамент 1 или 2 раза в день [20].

Кларитромицин накапливается в высоких концентрациях в миндалинах, среднем ухе и околоносовых пазухах, т. е. проявляет свое антибактериальное действие непосредственно в очагах воспаления. Кларитромицин оказывает продолжительное постантибиотическое действие (ПАД) — в среднем 3,6 ч, проявляющееся в персистирующем подавлении жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибиотиком. В основе эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, в результате чего наступает стойкое нарушение синтеза новых функциональных белков микробной клетки. Продолжительность ПАД кларитромицина превышает таковую бензилпенициллина (в среднем 2,33 ч) и наиболее отчетливо проявляется в отношении пневмококков (ключевых возбудителей инфекций ВДП и ЛОР-органов), пиогенных стрептококков, гемофильных палочек, моракселл и легионелл [21].

Фармакодинамика (ФД) связывает показатели фармакокинетики (ФК) с фармакологическим эффектом. Эффективность АБТ наиболее точно можно предсказать с помощью ФК/ФД-параметров. В экспериментальных условиях установлено, что скорость и выраженность антимикробной активности антибиотиков зависят от сложных взаимодействий между концентрациями препарата в очаге инфекции, бактериальной нагрузкой, фазой бактериального роста и МПК возбудителя. Изменение любого из этих факторов будет влиять на ФК/ФД-профиль антибиотика в отношении конкретного возбудителя и, вероятно, на исходы лечения [22]. Кларитромицин, эритромицин и пенициллины относятся к так называемым время-зависимым антибиотикам, эффективность которых определяется соотношением между периодом времени, в течение которого плазменная концентрация препарата превышает МПК возбудителя, и интервалом времени между введением очередных доз антибиотика.

Безопасность

Кларитромицин и макролиды рассматриваются как один из самых безопасных классов антибиотиков. Наиболее типичны для макролидов реакции со стороны пищеварительного тракта в виде боли, тошноты, рвоты и диареи. Учащение стула не является следствием нарушения нормальной микрофлоры кишечника (в отличие от пенициллинов макролиды не активны в отношении представителей семейства Enterobacteriaceae),

а обусловлено стимуляцией мотилиновых рецепторов кишечника, то есть представляет собой проявление фармакологических свойств препаратов. К счастью, встречается оно действительно нечасто.

Кларитромицин метаболизируется в печени, поэтому при тяжелых заболеваниях печени применять его не следует. В то же время риск гепатотоксичности (в процентах от назначений по основным показаниям в амбулаторных условиях) не превышает 0,004% и примерно в 5 раз ниже, чем при использовании амоксициллина/клавуланата [23].

У взрослых больных с нарушенной функцией почек снижение клиренса креатинина вплоть до 30 мл/мин не требует коррекции дозы кларитромицина.

Выводы

Инфекции ВДП и ЛОР-органов в большинстве случаев протекают нетяжело и склонны к самоизлечению.

Антибиотики при этих заболеваниях оказывают умеренное благоприятное действие, нередко ценой повышения риска побочных эффектов.

В большинстве случаев при назначении антибиотиков при инфекциях ВДП и ЛОР-органов целесообразно придерживаться выжидательной тактики.

Макролиды, в частности Фромилид® или Фромилид® уно, могут быть препаратами выбора при инфекциях ВДП и ЛОР-органов в случаях неэффективности стартовой АБТ β-лактамами, аллергии на пенициллины или у больных, получавших β-лактамы антибиотики по любому поводу в предшествующие нынешнему заболеванию 1,5-3 мес.

Обширная доказательная база, наличие у кларитромицина (препарата Фромилид®) активного метаболита, иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств, специальной лекарственной формы для однократного приема в течение суток (Фромилид® уно) позволяет рассматривать его в числе приоритетных макролидов для клинического использования.

Литература

1. Amyes S.G.B. Antimicrobial Chemotherapy. New York: Oxford University Press, 2010.
2. Rubin B.K. Am J Med 2004; 117: Suppl. 9A, 2S-4S.
3. Venekamp R.P., Sanders S., Glasziou P.P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD000219.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» (наказ МОЗ від 21.04.2005 р. № 181 зі змінами від 25.06.2009 р. № 449). Протокол лікування дітей, хворих на гострий середній отит.
5. Ebell M.H., Smith M.A., Barry H.C. et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA. 2000; 284: 2912-2918.
6. Shulman S.T. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2012; 55 (10): e86-102.
7. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P. et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981; 1: 239-246.
8. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P. et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA. 2004; 291: 1587-1595.
9. Lindbaek M., Francis N., Cannings-John R. et al. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. Scand J Prim Health Care. 2006; 24: 93-97.
10. Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3.
11. Протокол надання медичної допомоги хворим з катаральною, фолікулярною та лакунарною ангінами. Затверджено Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181.
12. Van Driel M.L., De Sutter A.I.M. et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub3.
13. Editorial. Sinusitis and antibiotics. Lancet Infect. Dis. 2012; 12 (5): 355.
14. Lemiengre M.B. et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD006089.
15. Chow A.W. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin. Infect. Dis. Advance Access published March 20, 2012.
16. Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим гайморитом. Затверджено Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181.
17. Ahovuo-Saloranta A., Rautakorpi U.M., Borisenko O.V. et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD000243.
18. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литерра, 2003. — 1008 с.
19. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
20. Claxton A.J. et al. Clin Ther 2001; 23: 1296-1310.
21. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 304 с.
22. Березняков И.Г. Краткий справочник по эмпирическому использованию антибиотиков с лечебной и профилактической целью. — К.: Корпорация Артериум, 2014. — 200 с.
23. R.J. Andrade, P.M. Tulkens J Antimicrob Chemkoher 2011; 66: 1431-1446.