

К вопросу антибиотикотерапии риносинуситов

19-20 мая в г. Полтаве состоялась ежегодная традиционная весенняя конференция украинского научного сообщества врачей-оториноларингологов «Фармакотерапия и хирургические методы лечения в оториноларингологии». Вниманию участников мероприятия был представлен опыт ведущих специалистов в области лечения заболеваний уха, горла, носа. Доклад академика Международной академии оториноларингологии, заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Сергея Борисовича Безшапочного был посвящен современному взгляду на антибактериальную терапию воспалительных заболеваний в практике отоларинголога.



С.Б. Безшапочный

— Риносинусит — заболевание, которое занимает лидирующие позиции в структуре патологии ЛОР-органов. Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальным полипам EPOS, 2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) диагноз «риносинусит» у взрослых устанавливается при обнаружении двух или более симптомов, причем обязательным является наличие одного из первых трех показаний:

- затруднение носового дыхания;
- заложенность носа;
- выделения из носа (наружу, в носоглотку);

• боль/давление в области лица;

• снижение или потеря обоняния.

Также принимают во внимание данные эндоскопического исследования и КТ-признаки. Поскольку и эндоскопия, и КТ недоступны в рутинной клинической практике, в большинстве случаев врач устанавливает диагноз на основании жалоб пациента и данных осмотра.

По длительности болезни риносинусит подразделяется на острый (полное исчезновение симптомов в течение 12 нед) и хронический (отсутствие полного исчезновения симптомов спустя 12 нед и наличие повторных обострений).

Тяжесть риносинусита возможно оценить при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), на которой пациента просят показать, насколько его беспокоят симптомы заболевания. Оценка по ВАШ 0-3 балла указывает на легкое течение заболевания, 3-7 баллов — средней тяжести, 7-10 баллов — тяжелое.

Во многих случаях выздоровление происходит без какого-либо лечения, но при обнаружении признаков бактериального характера патологического процесса необходимо назначение антибиотика. Острый бактериальный риносинусит следует заподозрить при одновременном наличии по крайней мере трех из нижеперечисленных признаков:

- бесцветные выделения (больше с одной стороны) и гнойная секреция в полости носа;
- выраженная боль в области лица (больше с одной стороны);
- лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$);
- повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка;
- ухудшение состояния после исходно более легкой фазы заболевания, так называемой второй волны.

Отметим, что применение антибиотиков при остром риносинусите относится к рекомендациям группы А, то есть основывается на доказательствах, полученных по крайней мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании или метаанализе рандомизированных

контролируемых исследований. Следует помнить, что рациональное применение препаратов этой группы не только обеспечивает успех терапии, но и позволяет предупредить неблагоприятные последствия в виде побочных эффектов и резистентности возбудителей.

В течение нескольких десятилетий антибиотики пенициллинового ряда являлись препаратами выбора при терапии пациентов с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Однако в последнее время все чаще регистрируют случаи неудачного лечения пенициллином. От 10 до 30% назначений пенициллинов оказываются неэффективными. Причиной этого служат многие факторы, среди которых наиболее значимыми являются модификация мишени действия антибиотика и продукция микробной клеткой β -лактамаз.

Мишенями действия β -лактамов являются ферменты — пенициллин-связывающие белки (penicillin-binding protein — PBP) — транспептидазы, которые катализируют последние стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий. PBP были впервые выявлены с помощью меченого бензилпенициллина и потому названы пенициллин-связывающими белками. β -лактамы образуют ковалентную ацильную связь с активным центром транспептидазы и необратимо ингибируют ее. Устойчивость бактерий к β -лактамам антибиотикам развивается при изменении нормальных пенициллинсвязывающих белков, обретении микробной клеткой способности вырабатывать дополнительные PBP с низким сродством к β -лактамам, а также чрезмерной выработке нормальных PBP (PBP-4 и 5) с более низким сродством к β -лактамам антибиотикам, чем у PBP-1, 2, 3.

Еще одним распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инаktivация в результате гидролиза одной из связей β -лактамного кольца ферментами β -лактамазами. К настоящему времени описано более 200 таких ферментов. β -лактамазы вырабатываются подавляющим большинством возбудителей инфекций дыхательных путей, важным исключением являются микроорганизмы рода Streptococcus. Отметим, что многие современные β -лактамы, включая и цефалоспорины III поколения, не чувствительны к гидролизу β -лактамазами.

На современном этапе медицинской науки рациональная терапия в оториноларингологии основывается на эмпирическом применении антибактериальных препаратов. В каждом отдельном случае предполагают

наиболее вероятный возбудитель и его чувствительность. Существенный интерес представляет применение цефалоспоринов III поколения, преимуществами которых являются широкий спектр противомикробного действия, бактерицидное действие, стойкость к β -лактамазам, невысокий уровень резистентности возбудителей к препаратам этой группы. Также большинство цефалоспоринов ассоциируются с низкой частотой возникновения побочных эффектов.

Одним из представителей цефалоспоринов III поколения является цефподоксима проксетил, более известный в Украине под торговым названием «Цефодокс» (Мегаком). Цефодокс оказывает выраженное бактерицидное воздействие на широкий круг грамположительных и грамотрицательных возбудителей, в том числе и на штаммы, вырабатывающие β -лактамазы, что позволяет считать этот препарат оптимальным для стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Цефодокс быстро проникает в ткани, образуя в них концентрации, которые превышают МПК₉₀ для большинства возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (табл. 1, 2), что обеспечивает выраженный антибактериальный эффект.

Таблица 1. Концентрация цефподоксима в тканях

Ткань	Концентрация цефподоксима
Слизистая гайморовых пазух	0,34 мг/л
Ткань небных миндалин	0,24 мг/л
Паренхима легких	0,63 мг/л
Слизистая бронхов	0,91 мг/л
Плевральная жидкость	1,84 мг/л

Таблица 2. МПК₉₀ для основных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ цефподоксима
M. catarrhalis	0,25 мг/л
H. influenzae	0,05 мг/л
S. pneumoniae	0,06 мг/л
S. pyogenes	0,015 мг/л

Следует отметить, что кроме достижения противомикробного эффекта необходимо исключить или минимизировать негативное воздействие лекарственного средства на организм человека. Наиболее частым последствием

лечения антибиотиками является антибиотикассоциированная диарея (ААД). Это происходит по нескольким причинам. Во-первых, имеет место изменение состава кишечной микрофлоры, которая осуществляет расщепление углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты, что, в свою очередь, приводит к развитию осмотической диареи. Во-вторых, более 30% случаев ААД развивается вследствие инфицирования Clostridium difficile и может протекать в виде бессимптомного носительства, легкого послабления стула или же очень тяжелого псевдомембранозного колита. Использование антибиотиков-пролекарств позволяет избежать побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. При поступлении в кишечник пролекарства еще не обладают антибактериальной активностью, и только во время всасывания, после отщепления неактивной частицы активируется действующее вещество.

Напомним, что пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксима проксетил (Цефодокс) также является пролекарством и только в стенке тонкой кишки под влиянием гидролаз превращается в цефподоксим, что минимизирует риск развития дисбиоза кишечника.

Препарат выпускается как в форме порошка для приготовления суспензии 50 (100) мг в 5 мл готовой суспензии для перорального приема, так и в форме таблеток по 100 и 200 мг.

Таким образом, учитывая широкий спектр действия, быстрое наступление бактерицидного антибактериального эффекта, высокую устойчивость к воздействию β -лактамаз, минимальный риск развития дисбиоза кишечника и удобство применения, Цефодокс является антибиотиком выбора для лечения инфекций ЛОР-органов как в качестве стартового препарата при нетяжелых состояниях, так и в качестве антибиотика для проведения ступенчатой терапии при применении инъекционных форм цефалоспоринов III поколения. Эффективность и безопасность Цефодокса подтверждаются результатами клинических исследований и большим опытом применения.

Подготовила Елена Молчанова

