

В.І. Попович, д.м.н., професор, завідувач кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, головний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Оториноларингологія»

Сучасне бачення проблеми лікування бактеріальних інфекцій ЛОР-органів

Гострі запальні захворювання ЛОР-органів – велика група захворювань, кожне з яких середньостатистична людина переносить кілька разів у житті. До цієї групи входять запальні захворювання приносних пазух (гострі риносинусити – ГРС), середнього вуха (гострі середні отити – ГСО) і мигдаликів (гострі тонзиліти або ангіни). Актуальність проблеми зумовлена надзвичайно високим рівнем захворюваності, особливо в дитячому віці. Так, серед 20 діагнозів, які найчастіше встановлюють лікарі і які пов'язані із захворюваннями ЛОР-органів, гострий ГРС посідає перше місце і становить 25,1% від їх кількості. Гострий отит – друге за частотою захворювання ЛОР-органів (14,5%); гострий тонзиліт діагностують у 6,7% випадків.



В.І. Попович

Основним етіологічним чинником гострих запальних захворювань ЛОР-органів є вірусна інфекція. У результаті впливу низки можливих несприятливих факторів порушується захисна функція слизової оболонки. Це дає змогу вірусній інфекції, особливо при її масивному навантаженні, подолати захисні бар'єри, унаслідок чого починається **тригерний етап** розвитку запального процесу. У носовій порожнині та приносних пазухах під впливом вірусів руйнується війчастий епітелій, а також погіршуються реологічні властивості назального слизу, що призводить до порушення його евакуації. Відбувається скупчення вірусів на поверхні епітеліального шару слизової оболонки. Це дає сигнал для клітин, що беруть участь у її захисті – нейтрофілів, еозинофілів, опасистих клітин, макрофагів, базофілів, лімфоцитів. При активації цих клітин вивільняються так звані передісуючі медіатори запалення – гістамін, фактор агрегації тромбоцитів та інші, у результаті дії яких виникає реактивний набряк слизової оболонки носової порожнини. Отже, вірусна інфекція надзвичайно швидко запускає патогенетичний каскад запалення, і розвивається гострий вірусний риносинусит. Прогресуючий набряк слизової оболонки призводить до часткової блокади співстві приносних пазух. Особливо швидко це відбувається з наявністю анатомічних аномалій порожнини носа. Розпочинається другий етап розвитку запалення – **альтеративний етап**, а реактивний набряк слизової оболонки прогресує в запальний, викликаючи вже часткову блокаду співстві з пазухою. Таким чином, гострий вірусний риносинусит трансформується в гострий післявірусний. Порушуються вентиляція та дренаж приносних пазух, що призводить до подальшого застою секрету, пошкодження епітелію, порушення мукоциліарного кліренсу – основного механізму неспецифічної та специфічної резистентності слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, що зумовлює значне зниження локальної протифекційної резистентності, активації бактеріальної флори. Як наслідок, спостерігається нагноєння ексудату, що накопичується в пазусі. Запальний процес поширюється на власну пластинку слизової оболонки, збільшується набряк, повністю блокується співстві з пазухою. Отже, гострий післявірусний риносинусит трансформується в бактеріальний (інфекційний) риносинусит. Згідно зі статистичними даними частота гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС) становить 5-12% від числа осіб, що захворіли на гострий риносинусит.

Аналогічний механізм лежить в основі етіопатогенезу ГСО, причому провідну роль у розвитку захворювання відіграє порушення прохідності слухової труби внаслідок набряку слизової оболонки, спричиненого, як правило, вірусами. Порушення прохідності слухових труб призводить до створення негативного тиску в барабанній порожнині і трансфузії рідини. Зниження локальних захисних механізмів зумовлює активацію патогенних бактерій, і, як наслідок, ексудат нагноєється. Таким чином, ГСО вірусної етіології (катаральний середній отит) трансформується в гострий бактеріальний (гнійний) середній отит (ГБСО).

Приблизно у 70% випадків гострий тонзиліт також викликається вірусами (риновіруси, коронавіруси, респіраторний синцитіальний вірус, аденовірус), серед яких найбільш типовим збудником є риновірус. Клінічним проявом гострого вірусного тонзиліту є катаральний гострий тонзиліт (катаральна ангіна), який, по суті, є гострим вірусним запаленням слизової

оболонки, що вкриває мигдалик. Гострий фолікулярний та лакунарний тонзиліт (ангіна) за своєю суттю є бактеріальними паренхіматозними процесами, зі своїми типовими збудниками.

Етіологічне лікування зазначених захворювань є найбільш оптимальним, оскільки воно усуває їх першопричину. Проте етіологічна терапія гострого вірусного, післявірусного риносинуситу, гострого катарального отиту чи тонзиліту не вимагає призначення антибактеріальних препаратів, оскільки **використання системних антибіотиків для профілактики бактеріальних інфекцій заборонено**. Тому у пацієнтів з наявністю болю в горлі, нежитто, кашлем, гіперемією глотки і відсутністю лихоманки розвиток захворювання, як правило, зумовлений вірусною інфекцією, при якій немає необхідності у призначенні антибактеріальних препаратів.

При обгрунтованні доцільності етіотропної антибактеріальної терапії захворювань ЛОР-органів принципово важливим є положення про те, що в основі їх виникнення лежить саме бактеріальна інфекція, а основною метою лікування є ерадикація збудника.

В ідеалі вибір антибактеріального засобу має базуватися на результатах мікробіологічного дослідження з визначенням чутливості флори до антибактеріальних препаратів. Таке дослідження дає змогу встановити, з якими збудниками і за допомогою якого лікарського засобу необхідно боротися. Однак суттєвими недоліками такого підходу є довготривале очікування результатів та певні матеріальні витрати. Тому вибір лікарського середника слід здійснювати емпірично, на підставі знань про основні етіологічні чинники бактеріального запалення тієї чи іншої локалізації, а антибактеріальний препарат призначати з урахуванням відомих фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів та ефективності щодо основних патогенів. Такий підхід має певні переваги, зокрема, не потрібно очікувати на результати бактеріологічного дослідження, не втрачається час на прийняття рішення і, таким чином, без зволікань розпочинається проведення антибактеріальної терапії.

Основні принципи антибактеріальної терапії ГРС регламентовано наказом МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Оториноларингологія» від 24.03.2009 р. № 181. Іншим документом, який використовують лікарі у своїй практиці, є Європейські рекомендації з лікування гострих та хронічних риносинуситів (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EP^{OS}), остання редакція яких побачила світ у 2012 році.

Оскільки пацієнти з гострими вірусними та післявірусними риносинуситами не потребують призначення антибактеріальної терапії, принципово важливою є діагностика саме бактеріального риносинуситу. Розвиток ГБРС слід підозрювати, якщо:

- перебіг захворювання погіршується після 5-го дня, особливо якщо цьому передувало поліпшення стану;
- симптоми та ознаки РС зберігаються упродовж більше десяти днів.

Для адекватної оцінки показань до призначення емпіричної антибактеріальної терапії важливо визначити ступінь тяжкості перебігу ГРС. У разі тяжкого перебігу захворювання (підвищення температури тіла >38°C, виражений головний біль та погіршення загального самопочуття) невідкладне призначення антибактеріальної терапії є обгрунтованим.

Згідно з рекомендаціями EP^{OS} (2012) антибіотикотерапія приносних пазух, ані спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) чи магнітно-резонансна томографія (МРТ), ані діагностична пункція, ані мікробіологічне дослідження не вважаються необхідними для підтвердження діагнозу ГРС, і використання цих методів в рутинній клінічній практиці не показано. Їх застосування рекомендовано тільки в таких випадках:

- неефективність емпіричної лікувальної тактики;
- рецидивуючий характер перебігу;
- ознаки розвитку ускладнень.

Основними збудниками ГБРС вважаються Streptococcus pneumoniae і Haemophilus influenzae: при бактеріологічному дослідженні виявляються приблизно у 70-75% хворих. Серед інших збудників називають Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans та ін. Анаеробні бактерії заселяють носоглотку більшості пацієнтів. Ці два мікроорганізми становлять у сумі близько 60% бактеріальних збудників захворювання. Рідше виявляють Moraxella catarrhalis (3-10%), Streptococcus pyogenes (2-10%), Staphylococcus aureus (1-5%). Приблизно кожен п'ятий результат бактеріологічного дослідження ексудату барабанної порожнини свідчать про те, що, як і при ГРС, основними збудниками ГСО є Streptococcus pneumoniae і Haemophilus influenzae – саме ті мікроорганізми, різні штами яких заселяють носоглотку більшості пацієнтів. Ці два мікроорганізми становлять у сумі близько 60% бактеріальних збудників захворювання. Рідше виявляють Moraxella catarrhalis (3-10%), Streptococcus pyogenes (2-10%), Staphylococcus aureus (1-5%). Приблизно кожен п'ятий результат бактеріологічного дослідження ексудату барабанної порожнини свідчить про стерильність останнього. Атипові збудники при інфекціях верхніх дихальних шляхів та вуха клінічного значення не мають.

З огляду на високу чутливість найбільш типових патогенів інфекцій верхніх дихальних шляхів та вуха до β-лактамних антибіотиків (пеніциліни, цефалоспоринони) саме вони є препаратами вибору для емпіричного лікування інфекцій ЛОР-органів. Проте β-лактамні антибіотики беззахисні перед руйнівною дією β-лактамази, які продукуються H. influenzae у 2-38% штамів, M. catarrhalis – у 70-90%, S. aureus – у 90%, ентеробактеріями – у 17-100%. Тому препаратами вибору для емпіричної антибіотикотерапії ГБРС є інгібіторзахиснені пеніциліни, зокрема амоксицилін/клавуланат (наприклад, препарат Амоксиклав®, який має різні форми випуску: таблетки в оболонці 2Х, дисперговані таблетки Амоксиклав Квіктаб®, порошок для приготування оральної суспензії і порошок для розчину для ін'єкцій). Клавуланова кислота, що входить до її складу, конкурентно інгібує β-лактамази, утворює з ферментом стійкі комплекси і таким чином запобігає руйнуванню антибіотика.

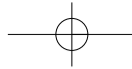
Іншим варіантом лікування є застосування цефалоспоринонів. Існує 4 покоління цефалоспоринонів, кожне з яких має свої недоліки та переваги щодо впливу на різноманітну мікрофлору, що регламентує використання цих препаратів у якості стартових протимікробних засобів емпіричної антибіотикотерапії інфекції ЛОР-органів. Цефуроксим є першим та єдиним цефалоспорином II покоління, стійким до дії β-лактамази, завдяки наявності у його хімічній структурі оксим-групи. На українському ринку єдиним цефуроксимом, одна упаковка якого забезпечує

повний курс лікування (7 днів), є препарат Цефуроксим Сандоз®, який випускається у формі таблеток 250 та 500 мг № 14. За даними численних досліджень, клінічна ефективність інгібіторзахисних амінопеніцилінів і цефалоспоринонів практично не відрізняється, тому згідно з наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 пероральними препаратами вибору для лікування бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів є амоксицилін/клавуланат, а альтернативним препаратом – цефуроксим аксетил. Європейське керівництво з лікування риносинуситів EP^{OS} (2012) також рекомендує використання зазначених антибактеріальних препаратів для терапії ГБРС з найвищим рівнем доказовості (клас рекомендацій Ia, рівень доказів А).

Отже, амоксицилін/клавуланат і цефуроксим відповідають основним вимогам до антибактеріальної терапії інфекцій ЛОР-органів при ГБРС. Однак у разі алергії на β-лактамні антибіотики, попереднього прийому β-лактамів протягом останніх 3 міс, а також високого ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї використання препаратів цього класу не показано (винятком є цефуроксим аксетил, оскільки ця речовина перебуває в кишечнику у стані проліків і має мінімальний вплив на нормальну мікрофлору). У таких випадках застосовують макроліди, зокрема азитроміцин (Азитро Сандоз®). Азитроміцин має майже аналогічний спектр антибактеріальної активності щодо типових патогенів для гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, тому вважається альтернативним препаратом.

Далеко не всі форми ГСО вимагають призначення антибіотиків, оскільки у разі неускладненого перебігу цього захворювання 80-90% пацієнтів одужують і без проведення антибактеріальної терапії. У цих випадках буває достатньо призначення анальгетиків, препаратів місцевої дії, теплових процедур, туалету й анемізації слизової оболонки порожнини носа. При зниженні температури тіла, зменшенні болю у вусі і послабленні симптомів інтоксикації можна обмежитися тільки симптоматичною терапією. Однак хворі, які не отримують системну антибіотикотерапію, мають перебувати під наглядом лікаря для того, щоб у разі відсутності клінічного поліпшення протягом перших 24-48 год була можливість здійснити повторне обстеження і відповідним чином скоригувати лікування. Вважається обов'язковим призначення антибіотиків у всіх випадках ГСО дітям віком до 2 років (у разі отоскопічно підтвердженого діагнозу), а також пацієнтам з імунodefіцітними станами.

Як і при ГРС, при гострому гнійному середньому отиті на початковому етапі вибір антибіотика зазвичай є емпіричним. Стандартний протокол антимікробної терапії, що наводиться в багатьох клінічних керівництвах, незначною мірою відрізняється від рекомендацій з лікування ГБРС. З урахуванням типових збудників препаратом першого вибору є інгібіторзахиснені амінопеніциліни – амоксицилін/клавуланат або цефалоспоринони II покоління (цефуроксим). У разі алергії на β-лактамні антибіотики, попереднього прийому β-лактамів протягом останніх 3 міс, а також високого ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї застосовують макроліди, зокрема азитроміцин, наприклад препарат Азитро Сандоз®, який випускається у формі таблеток в оболонці 250 мг № 6 та 500 мг № 3, – азитроміцин європейської якості за доступною ціною з доведеною біоеквівалентністю оригінальному препарату. Азитроміцин має майже



аналогічний спектр антибактеріальної активності щодо типових патогенів для гострого отиту, тому вважається альтернативним препаратом.

Окрім етіотропного лікування, важливе значення має і патогенетична терапія, а саме застосування препаратів з протинабряковою, протизапальною та секретолітичною дією. Тільки комплексне лікування, спрямоване на основні ланки етіопатогенезу, забезпечить необхідний клінічний результат.

Основним бактеріальним збудником паренхіматозних форм гострого тонзиліту (фолікулярного та лакунарного) вважається β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), наявність якого підтверджується у більшості хворих. Серед інших можливих збудників згадують гемолітичний стрептококи інших груп, золотистий стафілокок, ентеробактерії, гемофільну паличку, які характеризують бактеріальний спектр хронічного тонзиліту у стадії загострення.

Вирішення питання про призначення системної емпіричної антибіотикотерапії при гострому тонзиліті базується на наявності чотирьох основних клінічних критеріїв хвороби: наявності на мигдаликах, болючості збільшених шийних лімфовузлів, підвищення температури тіла, а також відсутності кашлю. Хворим показано системне призначення антибіотика. Антибактеріальна терапія спрямована на ерадикацію основного збудника – БГСА, а основною її метою є профілактика ревматичних ускладнень. Препаратом вибору є **амоксцилін** – наприклад, австрійський препарат **Оспамокс**, який має найширшу лінійку форм і дозувань в Україні: таблетки в оболонці 500 і 1000 мг № 12, дисперговані таблетки Оспамокс ДТ 500 і 1000 мг № 12. Обґрунтуванням для його призначення є висока чутливість стрептококів групи А до пеніцилінів, навіть незахищених, у пацієнтів з епізодичними тонзилітами. Перевагами амоксициліну є вузький і цілеспрямований спектр дії, хороша переносимість, мінімальний вплив на нормальну мікрофлору шлунково-кишкового тракту. При рецидивуючих ангінах/гострих тонзилітах лікування рекомендують починати з амоксициліну/клавуланату або цефалоспоринів II покоління. Обґрунтуванням для їх призначення є зростання резистентності стрептококів групи А до пеніцилінів у пацієнтів із рецидивуючими тонзилітами та краща ефективність при хронічному носійстві стрептокока та асоційованому з ним хронічному тонзиліті. У разі клінічної неефективності емпіричної антибіотикотерапії необхідно виконати мікробіологічне дослідження мазків із зів'я та визначити чутливість виявленого збудника. Однак слід пам'ятати, що ранні макроліди (еритроміцин), сульфаніламід, тетрациклін не забезпечують ерадикації БГСА і тому їх не варто використовувати для лікування навіть тих гострих тонзилітів, які зумовлені чутливими до них *in vitro* штамми. Якщо за клінічними показаннями/протипоказаннями неможливе застосування цефалоспоринів чи пеніцилінів, призначають макроліди. При використанні макролідів необхідно здійснювати ретельний клінічний моніторинг стану пацієнтів, оскільки ці препарати не забезпечують такої ефективної профілактики ревматичних ускладнень, як цефалоспорини чи пеніциліни.

У численних клінічних дослідженнях доведено високу ефективність пероральних форм антибактеріальних препаратів при лікуванні бактеріальних інфекцій ЛОР-органів. Парентеральні форми препаратів слід застосовувати тільки в тих випадках, коли пацієнт не може приймати ліки *per os* (порушення ковтання, всмоктування у шлунково-кишковому тракту, тяжкий перебіг захворювання, розлади свідомості). У разі необхідності парентерального введення антибіотиків використовують так звану ступінчасту терапію: парентеральне введення антибактеріального препарату з подальшим переходом на пероральний прийом препарату цієї самої групи. Основною метою такої терапевтичної тактики є зменшення тривалості парентерального введення лікарського засобу. Вирізняють власне ступінчасту терапію – перехід з парентерального на пероральне введення одного й того самого препарату і послідовну – перехід з парентерального введення лікарського засобу на прийом іншого препарату *per os*, який належить до того самого класу лікарських засобів і має співставну терапевтичну дію. Звісно, що «золотим стандартом» є саме ступінчаста терапія.

Пероральний антибіотик для другого етапу ступінчастої терапії має відповідати таким вимогам: необхідно застосовувати той самий антибіотик, що і під час парентерального введення, з доведеною клінічною ефективністю для лікування цього захворювання, наявністю різних пероральних форм (таблетки, розчини тощо), високою біодоступністю, хорошою переносимістю при пероральному прийомі. Таким вимогам ступінчастої терапії відповідає препарат **Амоксиклав®**. Оскільки він випускається як у парентеральній, так і в пероральній формах, то в певних клінічних ситуаціях показано проведення ступінчастої терапії із застосуванням саме цього препарату. Як правило, тривалість парентерального введення Амоксиклаву становить 2-3 дні, перорального – 5-7 днів, при

цьому зберігається висока клінічна ефективність лікування. Критеріями переходу з парентерального на пероральне застосування антибактеріального препарату є:

- нормалізація температури тіла (<37,5°C) при двох вимірюваннях з інтервалом у 8 год;
- відсутність порушень свідомості;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування у травному тракту.

Таким чином, використання правильної тактики емпіричної антибактеріальної терапії бактеріальних інфекцій ЛОР-органів дозволяє уникнути необґрунтованого призначення тих чи інших груп препаратів, запобігти поліпрагмазії з усіма її негативними наслідками і забезпечує високий терапевтичний ефект.

Тому в амбулаторній практиці сімейного лікаря чи терапевта вкрай важливо вчасно виявити ознаки ураження ЛОР-органів у кожному конкретному випадку. Ретельний підхід до діагностики гострих бактеріальних інфекцій, чітке розмежування вірусної та бактеріальної природи захворювання, раціональний вибір антибіотика, режимів його дозування – усе це є першочерговими завданнями, оскільки не завжди існує можливість отримати консультацію ЛОР-спеціаліста на першому чи другому етапах надання медичної допомоги. Однак слід пам'ятати, що ведення будь-якого пацієнта з наявністю бактеріального запалення ЛОР-органів необхідно здійснювати з обов'язковим залученням отоларинголога.

4-08-АИТ-РЕЦ-1114



Амоксиклав®

Амоксицилін + Клавуланова кислота

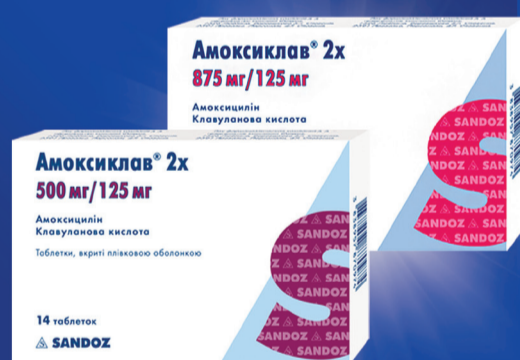
ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ



ДИТЯЧА ФОРМА



ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ



ДЛЯ В/В ІН'ЕКЦІЙ



**СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ЛІКАРЯ,
СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ПАЦІЄНТА!**



1-40-АИТ-РЕЦ-0813

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.
Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату.
Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном:
03680, Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк» (044) 495-28-66
www.sandoz.ua
АМОКСИКЛАВ® РП МОЗ України UA/7064/02/01, UA/7064/02/02, UA/7064/01/01, UA/7064/01/02, UA/7064/03/01, UA/7064/03/02, UA/3011/04/02, UA/3011/04/01.

SANDOZ
a Novartis company