

Рациональный выбор антибиотика для лечения инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Бактериальное воспаление верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов занимает одно из лидирующих мест среди проблем, с которыми приходится сталкиваться практикующим семейным врачам, педиатрам, отоларингологам. В то же время широкий выбор антибактериальных препаратов (АБП), имеющийся в распоряжении современного врача, может стать камнем преткновения при выборе антибиотика для эффективной терапии. Безусловно, самым оптимальным вариантом является выбор препарата по результатам проведенного бактериологического исследования с оценкой чувствительности микроорганизма к химиопрепаратам. Однако для реальных условий врачебной практики такой подход слишком затруднителен, прежде всего – из-за сроков осуществления исследований. Соответственно, перед врачом стоит задача эмпирического назначения антибиотика, и оценить в данном случае, насколько удачен этот выбор, возможно далеко не всегда.

Существующий уровень развития медицины позволяет практикующим врачам получить огромное количество информации о патогенезе того или иного заболевания, вероятных возбудителях в зависимости от локализации воспаления и региона проживания пациента, об уровнях резистентности тех или иных антибиотиков, о возможных осложнениях антибиотикотерапии (АБТ) и т. д. Стремление современной медицины к тотальному использованию принципа доказательности отчасти облегчает задачу врача, в какой-то мере снимая с него ответственность за выбор, однако и пациенты, и клинические ситуации и двести лет назад, и сегодня остаются разными, так что практический опыт специалиста по-прежнему поистине бесценен. Понятие рациональной АБТ, широко используемое в настоящее время ведущими специалистами, включает в себя взвешенное отношение к выбору препарата, предполагающее

учитывать как рекомендации клинических протоколов, так и особенности течения заболевания у конкретного пациента.

Однако успешное решение клинической задачи – не единственная проблема современного врача. К сожалению, все чаще мировому медицинскому сообществу приходится сталкиваться с таким глобальным понятием, как антибиотикорезистентность. «Антибиотики увеличили продолжительность жизни на планете и облегчили терапию львиной доли заболеваний, но сейчас нависла реальная угроза утраты всех этих преимуществ. И если мы не начнем действовать сейчас, не активизируем усилия по предотвращению дальнейшего развития антибиотикорезистентности, то последствия будут крайне разрушительными», – сказал в своем докладе Keiji Fukuda, представитель Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2014). Разумеется, наиболее остро вопрос антибиотикорезистентности

стоит пока в лечении тяжелых госпитальных и жизнеугрожающих инфекций (сепсис, реанимационные инфекции, пневмония и т. д.), тем не менее негативная тенденция отмечается и на уровне привычных амбулаторных инфекций.

В упомянутом выше докладе ВОЗ говорилось также следующее: «Медицинским работникам и фармацевтам настоятельно рекомендуется расширить инфекционный контроль, назначать антибиотики по строгим показаниям, только когда это назначение продиктовано реальной необходимостью, желательно – с верификацией возбудителя до начала антибиотикотерапии». Инфекции ВДП и ЛОР-органов, особенно острые, практически в 100% случаев требуют эмпирического подбора антибиотика. Остается вопрос – что же такое «реальная необходимость АБТ»? Общеизвестно, что высокий процент бактериальных инфекций ВДП возникает вследствие или на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) за счет суперинфекции эндо- или экзогенного происхождения. Ежегодно в Украине регистрируется 4–4,8 млн случаев ОРВИ и гриппа (Крамарев С.А., 2014). При этом не существует четкой статистики того, какой же процент случаев ОРВИ оканчивается тем или иным осложнением бактериального генеза. Тем не менее цифры говорят о том, что 70–90% случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) имеют вирусную природу (Зайцев А.А., 2009; Кочетков П.А., Мейтель И.Ю., 2016; Абатуров А.Е., 2014). В каких именно случаях из этих 90% пациенты получали антибиотики – можно только предполагать.

Следует отметить, что ошибки в АБТ инфекций ВДП имеют наибольший удельный вес в структуре всех лечебно-тактических ошибок, совершаемых в терапевтической практике, и оказывают существенное влияние на исход заболевания (Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., 2003). Известный патологоанатом И.В. Давыдовский писал: «Врачебные ошибки – род добросовестных заблуждений врача в его суждениях и действиях при исполнении им тех или иных специальных врачебных обязанностей». Увы, несмотря на «добросовестность», врачебная ошибка, к сожалению, остается ошибкой. Поэтому, назначая АБТ, врачу необходимо решать как тактические, так и стратегические задачи. К первым относится рациональный выбор АБП, обладающего наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим воздействием. Стратегическая задача АБТ в амбулаторной практике может быть сформулирована как уменьшение селекции и распространения резистентных штаммов микроорганизмов в популяции (Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., 2003). В соответствии с этим можно выделить основные ошибки при назначении АБТ (табл.). Хотелось бы отметить, что положительное влияние антибиотиков на течение вирусной респираторной инфекции – не более чем миф, а эффективность профилактики развития бактериальных

Таблица. Ошибки антибактериальной терапии в амбулаторной практике

Тактические	Стратегические
<ul style="list-style-type: none"> • Необоснованное назначение • Неправильный выбор препарата • Неадекватный режим дозирования • Необоснованная или нерациональная комбинация препаратов • Неправильные критерии эффекта лечения • Необоснованная продолжительность антибактериальной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Планирование антибактериальной терапии без учета региональных тенденций резистентности возбудителей

осложнений ОРВИ не доказана ни в одном из клинических исследований. Исходя из этого особенно важно отдельно выделить современные принципы применения антибиотиков (Баранов А.А., Богомилский М.Р. и др., 2015):

- Назначать антибиотики следует только при высоковероятной или доказанной бактериальной природе заболевания, требующей обязательного проведения этиотропной терапии, так как в противном случае велика вероятность развития осложнений и неблагоприятных исходов.

- Выбирать антибиотики по возможности с учетом региональных данных о наиболее распространенных (вероятных) возбудителях и их резистентности.

- При выборе антибиотика учитывать АБТ, которую пациент получал в предшествующие 2–3 мес, так как повышен риск носительства резистентной микрофлоры (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и др.).

- В амбулаторных условиях использовать пероральный путь приема антибиотиков.

- Не применять в амбулаторной практике потенциально токсичные препараты (аминогликозиды, хлорамфеникол, сульфаниламиды).

- При выборе антибиотиков учитывать возрастные ограничения (например, тетрациклины можно назначать только с 8 лет).

- При необходимости своевременно проводить коррекцию стартовой терапии (при отсутствии клинических признаков улучшения в течение 48–72 ч от начала терапии; в более ранние сроки при нарастании тяжести заболевания; при развитии тяжелых нежелательных реакций; при уточнении возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам по результатам микробиологического исследования).

- Отменять антибиотики при появлении данных о том, что инфекция не является бактериальной, не ожидая завершения первоначального намеченного курса терапии.

- При проведении коротких курсов АБТ не назначать антибиотики вместе с антигистаминными или противогрибковыми препаратами, иммуномодуляторами из-за отсутствия доказательств преимуществ их совместного назначения.

- По возможности не использовать жаропонижающие средства вместе с антибиотиками, так как это может скрыть отсутствие эффекта и задержать смену препарата.

При этом абсолютными показаниями к назначению антибиотиков при инфекциях ВДП и ЛОР-органов являются: острый бактериальный риносинусит, обострение хронического синусита, острый стрептококковый тонзиллит, острый средний отит (ОСО) у детей до 6 мес, а также гнойный ОСО, паратонзиллит, эпиглотит.

Азицин®

Azithromycin
Азицин®
6 капсул

Зберігати в недоступному місці. Зберігати в оригіналі при температурі не вище 25 °С. Відпускється за рецептом.

250 мг

Azithromycin
Азицин®
3 таблетки, вкриті оболонкою

Зберігати в недоступному місці. Зберігати в оригіналі у упаковці при температурі не вище 25 °С. Відпускється за рецептом.

500 мг

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

- ✓ Широкий антимікробний спектр¹
- ✓ Імуномодулююча дія²
- ✓ Ефективність коротких курсів³

АЗИЦИН®. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0137/01/01 від 12.11.2013, UA/0137/02/01 від 09.12.2013. Діюча речовина: Азитроміцин. Лікарська форма: Капсули, Таблетки, вкриті оболонкою. Фармакологічна група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Мікрофлора, лінозамиди та стрептограми. Код АТС: J01FA10. Показання: Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: верхня дихальна шляхи (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит середнього вуха, нинішній дихальний шляхи (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, неспецифічний пневмонія), отити та інших гнійних хронічна інфекція зречень). І стадія вагіди (Лайма), бешкет, імпетиго, вторинна підрипка інфекції, що передається статевим шляхом (неускладнені та ускладнені уретрит/ларингіт, стриптичний Сіфіліс та сифіліс). Протипаразитарна. Підвищена чутливість до азитроміцину, до інших компонентів препарату або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або метогліду. Токсичний паразитичний функція печінки, нирок. Не слід застосовувати одночасно з трансферини ривин через теоретичну можливість взаємодії. Не слід застосовувати у дітей з масою тіла до 45 кг. **Фармакологічна властивість.** Азитроміцин є представником групи макролідів антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом та запобігання транслокації пептида при відсутності впливу на синтез поліпептиду. **Побічні реакції.** Оральний кандидоз, запаморочення/вертиго, порушення зору, порпання слуху, запор/диарея, нудота, блювання, діарея, аніфілісія, ліфцитопенія та ін. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Категорія відпуску: За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розширення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Джерело інформації:
1. Інструкція для медичного застосування препарату Азицин.
2. Parham M. L., Eshook Haber V., Giamberini-Montebaldo E. J., Peretti G., Verleden G. M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther. 2014 Aug; 143 (2):225–245.
3. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections // Drugs. 2003; 63: 2169–2184.

ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Кроме того, назначая АБТ при ОРЗ, важно не забывать, что бактериальные осложнения ОРВИ развиваются, как правило, после 5-7 дней заболевания и изменяют его классическое течение. В действующем отечественном унифицированном клиническом протоколе по ведению пациентов с риносинуситами четко обозначено, что слизисто-гнойное отделяемое из носа является наиболее частым симптомом, сопровождающим ОРВИ, и не может быть показанием для назначения антибиотика. АБТ при риносинусите может быть оправданным выбором только при высокой вероятности наличия бактериальной суперинфекции, о чем говорит сохранение симптомов в течение 10-14 дней в сочетании с лихорадкой, отеком лица или болью в проекции придаточных пазух носа.

Определив показания к назначению антибиотика, врач должен затем решить не менее важную задачу – выбрать оптимальный препарат. Рассмотрим наиболее распространенные локализации инфекций ВДП и ЛОР-органов и возможности использования тех или иных антибиотиков.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – инфекционное воспаление слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин, осложняющееся в ряде случаев развитием гнойных процессов в окружающих тканях (паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс), а при стрептококковой этиологии – острой ревматической лихорадкой, кардитом или гломерулонефритом. Среди бактериальных возбудителей ОТФ наибольшее значение имеет *S. pyogenes* – бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – 15-30% случаев. Реже острый тонзиллит вызывают стрептококки групп С и G, микоплазмы, хламидии, *A. haemolyticum*, *N. gonorrhoeae*, *C. Diphtheriae*, анаэробы (Страчунский Л.С., Белоусов Е.Б., 2007). При выборе антибиотика важно помнить, что БГСА отличаются полной чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. Тетрациклины, сульфаниламиды, котримоксазол не обеспечивают эрадикацию БГСА, резистентность к этим препаратам превышает 40% (Баранов А.А., Богомилский М.Р. и др., 2015).

Итак, препаратами выбора при ОТФ сегодня признаны пероральные аминопенициллины, в т. ч. защищенные, применяемые курсами не менее 10 дней. Однако в последние годы появился целый ряд сообщений о случаях неэффективности производных пенициллина для эрадикации БГСА со слизистой миндалин и задней стенки глотки, частота которых может достигать 30-40% (Kaplan E.L., Johnson D.R., 2001; Ovetchkine P., Levy S. et al., 2002). Среди наиболее часто упоминаемых причин неудачной эрадикации БГСА пенициллинами отмечают: низкий комплаенс к 10-дневным курсам лечения, реинфекцию стрептококками от инфицированных членов семьи, разрушение пенициллина ко-патогенами ротовой полости, недостаточное проникновение антибиотика в ткань миндалин, использование контаминированных зубных щеток, протезов, явления толерантности стрептококков к пенициллину (Pichichero M.E., Casey J.R., 2007). Кроме того, как указывалось выше, БГСА при ОТФ – далеко не единственный возбудитель. Все большую роль, особенно в случаях рецидивирующих инфекций, приобретают атипичные возбудители. Общеизвестно, что золотым стандартом терапии инфекций, вызванных такими микроорганизмами, является применение макролидов. Макролиды, в том числе азитромицин, отнесены к группе альтернативных антибиотиков для лечения ОТФ. Азитромицин (первый представитель группы полусинтетических 15-членных макролидов – азалидов) применяется в клинической практике с 1991 г. и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов во многих странах мира. Резистентность БГСА к макролидам остается достаточно низкой – не более 8% (Козлов Р.С., Сивая О.В.

и др., 2005), широкий спектр действия покрывает практически все возможные возбудители ОТФ, в том числе атипичные, а возможность коротких курсов терапии с низкой кратностью суточного приема обеспечивают высокий уровень комплаенса.

Многие авторы отмечают хорошие результаты лечения ОТФ препаратами группы фторхинолонов. Т. н. «респираторные» современные фторхинолоны (левофлоксацин) обладают высокой анти-БГСА-активностью, способны создавать высокие концентрации в тканях ротоглотки, характеризуются широчайшим спектром антимикробного действия и беспрецедентно низким уровнем резистентности возбудителей.

Безусловно, роль пенициллинов в лечении ОТФ оспаривать нельзя, но, имея перед собой пациента с аллергией на бета-лактамы, историей недавнего применения препаратов этой группы или цефалоспоринов, с подозрением на наличие атипичной микрофлоры, повторным эпизодом или рецидивом ОТФ, тяжелым течением, заведомо низким комплаенсом к длительной терапии высокой суточной кратности приема лекарственных средств, – следует рассмотреть возможность использования азитромицина или левофлоксацина по 500 мг/сут на протяжении ≥ 5 дней (Зубков М.Н., 2009).

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) – острое бактериальное воспаление слизистой оболочки носа и как минимум одной из околоносовых пазух. Это состояние входит в десятку наиболее часто встречающихся в амбулаторной практике состояний (Schied D.C., Hamm R.M., 2006). Основными возбудителями при ОБРС являются *S. pneumoniae* (при пневмококковой инфекции, в отличие от других патогенов, редко наблюдается спонтанное разрешение инфекционного процесса) и *H. influenzae*, существенно реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы. Этиология рецидивирующего острого риносинусита принципиально не отличается от ОБРС, но при обострении хронического риносинусита возрастает роль стафилококковой и стрептококковой инфекции при снижении удельного веса *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, чаще встречаются анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.) грибы и энтеробактерии (Зубков М.Н., 2009). В Украине в 2015 г. был опубликован новый унифицированный клинический протокол по ведению пациентов с риносинуситами. Вот цитата из раздела антибиотикотерапии ОБРС: «Препаратом первой линии является амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой, если это НЕ противоречит текущим рекомендациям регионального уровня по наиболее частым возбудителям в соответствии с топическим поражением органов респираторной системы и антибактериальной чувствительностью возбудителей. Макролиды рассматриваются в случаях, когда есть подтверждение этиологической роли атипичной флоры в возникновении ОБРС или имеются противопоказания для назначения защищенных аминопенициллинов. Препаратами второй линии являются левофлоксацин и цефтриаксон». На практике тяжесть течения и предшествующий анамнез применения антибиотиков далеко не всегда позволяют назначить пенициллины пациентам с ОБРС, особенно при рецидивирующих эпизодах. Высокая распространенность атипичной и анаэробной флоры у пациентов с риносинуситами, значительный уровень хронизации процесса заставляют практикующих врачей использовать азитромицин и левофлоксацин чаще, чем это видится авторам рекомендаций и руководств. Важно отметить, что левофлоксацин незаменим при тяжелом течении ОБРС, в том числе при фронтитах, сфеноидитах, пансинуситах. Высокая эффективность препарата дополняется возможностью реализации ступенчатой терапии – переходом от парентеральных форм левофлоксацина к таблетированным после стабилизации состояния пациента.

Острый средний отит – вирусная или бактериальная инфекция среднего уха, обычно возникающая как осложнение респираторных вирусных инфекций ВДП, особенно у детей. Несмотря на то что ОСО в 70% случаев обусловлен вирусами и излечивается без применения антибиотиков, он может осложниться перфорацией барабанной перепонки, хроническим СО, холестеатомой, лабиринтитом, мастоидитом, бактериальным менингитом, абсцессом мозга и др. Источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие глотку, поэтому ведущими бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, определенную роль играют *M. catarrhalis* и *S. pyogenes*. Вид возбудителя влияет на характер клинических проявлений ОСО: в присутствии *H. influenzae* чаще отмечается конъюнктивит и редко возникает лихорадка, а пневмококковая инфекция, наоборот, сопровождается высокой температурой тела и отсутствием конъюнктивита (Зубков М.Н., 2009). Тактика применения антибиотиков при ОСО остается предметом дискуссии. Однако абсолютными показаниями к применению АБТ при ОСО остаются возраст пациентов <6 мес и тяжелые формы ОСО, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38 °С и сохранением симптомов >24 ч. В указанных случаях выжидательная тактика недопустима. Рекомендации по ведению пациентов с ОСО предлагают начинать АБТ с амоксициллина. Вместе с тем антибиотиками резерва остаются азитромицин (0,25-0,5 г 1 раз/сут) и фторхинолоны (левофлоксацин). У пациентов с наличием факторов риска (сахарный диабет, патология печени, почек, сердечная недостаточность) АБТ рекомендуется начинать с левофлоксацина (Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., 2012).

Терапия инфекций ВДП не всегда укладывается в рамки стандартных протоколов. В погоне за профилактикой селекции резистентности к антибиотикам не стоит забывать о том, что наиболее эффективной мерой в этом отношении является не назначение наиболее слабых препаратов, а применение средств, достаточных для эрадикации предполагаемых возбудителей. Важно помнить, что азитромицин остается в числе первых рекомендаций в протоколах ведения пациентов с инфекциями ВДП, являясь не просто препаратом широкого спектра и достойной альтернативой амоксициллину, но средством выбора при подозрении на атипичность флоры. Левофлоксацин, благодаря уникальному спектру активности и беспрецедентно низкому уровню резистентности к нему, несмотря на ярлык «антибиотик резерва», – одно из наиболее мощных средств, обеспечивающих полную эрадикацию возбудителей инфекций ВДП, в т. ч. редких и анаэробных. Важно отметить, что и азитромицин, и левофлоксацин – современные лекарственные средства, а значит, при надлежащем использовании обеспечивают высокий уровень безопасности терапии, при этом удобные схемы лечения делают эти препараты незаменимыми в амбулаторной практике.

На фармацевтическом рынке Украины представлены отечественные препараты азитромицина Азицин и левофлоксацина Лефлок («Дарница»). Азицин выпускается в таблетках по 250 и 500 мг, Лефлок – во флаконах по 100 мл (5 мг/мл) и таблетках по 500 мг. Высокая безопасность, безупречная репутация производителя и приемлемая для украинского пациента цена позволяют рекомендовать Азицин и Лефлок для лечения инфекций ВДП при наличии соответствующих показаний.

Подготовила Александра Меркулова



ЛЕФЛОК

-Дарница

Розчин для інфузій.
1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрат в перерахованій на левофлоксацин 5 мг

- ✓ ШИРОКИЙ АНТИМІКРОБНИЙ СПЕКТР^{1,2}
- ✓ ЗРУЧНА СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ**
- ✓ ПРОГРЕСИВНЕ ВИРОБНИЦТВО ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ У ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ ФЛАКОНАХ З ЄВРО-КОВПАЧКОМ³

ЛЕФЛОК-Дарница. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA1401/1/01/01 від 31.10.2014. Лічкова речовина. Левофлоксацин. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакогруппа. Антибактеріальні засоби групи хінолонов. Фторхінолони. Код АТХ. J01M A12. Показання. Запальні захворювання, спричинені чутливими до левофлоксацину бактеріями: пневмонії, інфекції сечовидних шляхів, інфекції шкіри та м'язів, хронічний бактеріальний простатит. Протипаразитарні. Породження чутливості до левофлоксацину, інших хінолонов до будничного компонента препарату. Епідемія. Побічні реакції в болю суглобів після попереднього застосування хінолонов. Фармакологічні властивості. Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонов, є селективним інгібітором синтезу ДНК бактеріальних клітин. Спектр активності. Левофлоксацин активний проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи умовно патогенні. Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

** Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи є взаємозамінними. Джерело інформації: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Лефлок-Дарница. 2. www.urgent.com.ua/levo-floxacin-5-328 3. www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnictvo-infuziynih-rozchyniv-u-polipropilenovih-flakonah-z-evro-kovpachkom

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця