

# Оптимизация антибиотикотерапии при ведении пациентов с инфекциями дыхательных путей

Благодаря появлению антибиотиков в медицине началась новая эра. Многие заболевания перестали быть угрозой для человечества. Стало возможным лечение многих бактериальных инфекций, существенно снизилась смертность. Казалось бы, все должно быть хорошо. Однако бессистемное, нецелесообразное, неадекватное назначение антибиотиков привело к тому, что многие микроорганизмы приобрели устойчивость к применявшимся антибактериальным препаратам. За последние 20 лет на фармакологическом рынке появилось только три новых группы антибиотиков – оксазолидиноны, липопептиды и кетолиды. Однако ряд представителей новых классов антибактериальных препаратов так и не нашли широкого применения в клинической практике из-за большого количества побочных эффектов. К сожалению, на сегодняшний день нет надежды на то, что фармацевтические компании в ближайшее время смогут предложить что-то принципиально новое для лечения внебольничных инфекций. Поэтому главной задачей врачей является сохранение и увеличение эффективности существующих антибактериальных препаратов. Именно этой проблеме был посвящен II Международный конгресс по антиинфекционной химиотерапии, который проходил в г. Киеве 10 и 11 декабря 2009 года.

В рамках этого конгресса был проведен сателлитный симпозиум при поддержке фармацевтической компании «Астеллас», посвященный принципам рационального использования антибиотиков в амбулаторной практике.

Опыт применения антибактериальной терапии при лечении инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов поделилась доцент кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук Людмила Павловна Жаркова.



— В практической деятельности участковый врач постоянно сталкивается с такими инфекциями, как острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, средний отит, синусит, тонзиллофарингит. Именно эти нозологии чаще всего и являются поводом для назначения антибиотикотерапии.

Согласно данным зарубежной литературы (М.М. Rovers, 2004) 50-85% детей переносят

один эпизод острого среднего отита (ОСО) к 3 годам жизни, чаще всего в возрасте 6-11 месяцев. У взрослых данная нозология встречается значительно реже, однако может приводить к развитию тяжелых осложнений (например, менингит). Рецидивирующий ОСО ( $\geq 3$  эпизодов) встречается у 10-20% детей в возрасте до одного года.

Распространенность хронических синуситов (146 на 1 тыс. населения) является самой высокой среди всех хронических заболеваний. Ввиду анатомо-физиологических особенностей, острые синуситы среди детей отмечаются реже (5%) по сравнению со взрослым населением (5-15%). Наиболее часто острые синуситы встречаются у детей школьного возраста. Острые респираторные вирусные инфекции в 5-10% случаев осложняются развитием бактериального синусита.

Острый тонзиллит и фарингит чаще встречается у детей школьного возраста. Распространенность этих заболеваний среди детей в возрасте 4-5 лет составляет 7,5%, причем у 6,9% детей отмечается более одного эпизода тонзиллита/фарингита за предыдущие 12 месяцев. Это часто связано с тем, что врач неправильно подбирает антимик-

робные препараты, либо с тем, что пациент проходит неполный курс антибактериальной терапии. Следует помнить, что стрептококковый тонзиллофарингит опасен поздними осложнениями, такими как ревматизм, гломерулонефрит и т.д.

Распространенность хронического бронхита в странах Европы, по данным H.S. Malhotra et al. (2002), составляет 3,7-6,7%. В течение года у таких пациентов отмечается 1-4 эпизода обострения, которые требуют назначения антибактериальных препаратов. При частых обострениях возбудители оказываются устойчивыми ко многим классам антибиотиков, что требует тщательного выбора антимикробного препарата.

Особенно важным является своевременное и рациональное назначение антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии. Количество случаев внебольничной пневмонии в США составляет 4 млн в год. В Европе распространенность этой патологии – 5-11 случаев на 1 тыс. взрослого населения. В России данные официальной статистики не отражают истинной заболеваемости (в 1998 году было зарегистрировано 426 785 случаев ВП), а истинное число заболевших достигает 1,5 млн в год (А.Г. Чучалин и др., 2002).

При лечении инфекций дыхательных путей, вызванных патогенными микроорганизмами, существует две концепции выбора антибактериальных препаратов – этиотропная и эмпирическая терапия. Перед проведением этиотропной терапии необходимо идентифицировать возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам. Но, как показывает наш опыт, это трудновыполнимая задача, особенно в амбулаторной практике.

При проведении эмпирической терапии врач должен учитывать сведения о наиболее вероятных возбудителях, локальные данные об их чувствительности к антибиотикам, способность препарата создавать адекватные концентрации для подавления возбудителей в очаге инфекции, данные контролируемых клинических исследований об эффективности того или иного препарата. Клиническая эффективность выбранного антибиотика оценивается в течение первых 24-36 ч после назначения препарата, и при малейшем подозрении на неэффективность врач должен заменить препарат и/или госпитализировать пациента.

К основным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей относятся типичные – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* и атипичные – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Оптимальный антибиотик для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей должен обладать следующими свойствами: высокая природная активность в отношении ключевых возбудителей, низкий уровень приобретенной резистентности микроорганизмов к данному препарату, подтвержденная эффективность и безопасность с точки зрения принципов доказательной медицины.

Для того чтобы понять, почему  $\beta$ -лактамы прочно заняли лидирующее место в антибактериальной терапии респираторных инфекций, следует рассмотреть их фармакодинамические особенности. Эта группа препаратов хорошо накапливается в интерстиции, также существует прямая

зависимость между концентрацией  $\beta$ -лактамов в интерстициальной жидкости и в сыворотке крови, благодаря которой при увеличении времени поддержания концентрации в сыворотке крови выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) происходит пропорциональное увеличение времени поддержания концентрации выше МПК в месте инфекции. Для наибольшей эффективности лечения следует поддерживать концентрацию антибиотиков выше МПК для пенициллинов, например, в течение как минимум 40-50% времени интервала дозирования.

Наиболее часто используемыми антибиотиками в амбулаторной практике и в определенных случаях в стационаре являются аминопенициллины: амоксициллин и амоксициллин/клавуланат.

В настоящее время врачи все чаще сталкиваются с проблемами антибиотикорезистентности возбудителей респираторных инфекций. В России с целью мониторинга резистентности была проведена серия многоцентровых исследований ПеГАС (1999-2005), в которых определялся уровень устойчивости *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* к различным группам антибиотиков. Данные показали, что в России *S. pneumoniae* наиболее устойчив к ко-тримоксазолу и тетрациклину (41 и 30% соответственно), в то же время уровень устойчивости к аминопенициллинам составил менее 1%. Нечувствительные штаммы *S. pneumoniae* к природным пенициллинам и некоторым макролидам чаще встречались в группах детей младшего возраста и пациентов пожилого возраста. Уровень антибиотикорезистентности *H. influenzae* был наиболее высоким к ко-тримоксазолу. В то же время устойчивость к аминопенициллинам, обусловленная продукцией  $\beta$ -лактамаз, находилась на низком уровне, составив 6%. При исследовании уровня резистентности *S. pyogenes* 100% штаммов были чувствительными к пенициллину и другим  $\beta$ -лактамам, устойчивость к макролидам также была относительно низкой (<10%). Низкой активностью в отношении *S. pneumoniae* обладали тетрациклины.

При лечении заболеваний, причиной которых является *M. catarrhalis*, следует помнить о том, что за счет продукции  $\beta$ -лактамаз этот микроорганизм как правило устойчив к пенициллинам. Для того чтобы преодолеть резистентность, в данном случае используют комбинации  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (амоксициллин/клавуланат), макролиды и фторхинолоны.

На сегодняшний день нет достоверных данных, которые бы подтверждали резистентность атипичных возбудителей к наиболее часто используемому антибиотикам. Существуют только отдельные сообщения о мутантах *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, которые нечувствительны к макролидам, однако это не имеет существенного клинического значения.

Для того чтобы оптимизировать антибиотикотерапию и предотвратить развитие резистентности, антибактериальные препараты должны назначаться только в случае подтвержденной бактериальной инфекции. Правильное и своевременное выявление возбудителя – это ключ к назначению адекватной антибиотикотерапии.

Одной из причин развития и распространения антибиотикорезистентности можно считать назначение антибиотиков при вирусных заболеваниях. Например, несмотря на то что острый бронхит чаще всего вызывается вирусами и не требует назначения антибактериальных препаратов, многие педиатры продолжают применять антибиотики. Результаты метаанализа данных девяти клинических исследований (Fahey et al., 2004), в которых сравнивалась эффективность антибиотиков и плацебо при лечении острого бронхита у детей в возрасте старше 8 лет, показали, что при использовании антибактериальных препаратов длительность кашля сокращается только на 1/2 дня, несколько быстрее наступает клиническое выздоровление. Однако в группе, где использовались антибиотики чаще встречались нежелательные реакции.

Согласно Практическим рекомендациям по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике (А.А. Баранов и др., 2007 г.) при острых респираторных

1000 мг  
Удобный  
двукратный  
прием!

Флемоксин Солютаб®  
амоксициллин 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг

Для маленьких и взрослых  
принять таблетку просто

astellas  
Свет, идущий к жизни

Представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В.; 04030, Украина, г. Киев, ул. Пырьовская, 13/5-А, оф. 41, т./ф. +38 (044) 490 68 25, факс +38 (044) 490 68 26

заболеваниях антибиотики необходимо назначать только при сохранении кашля более 10-14 дней, что может быть связано с инфекцией, вызванной *B. pertussis*, *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*, а также при лихорадке без других симптомов и при отсутствии возможности дополнительного обследования (в возрасте до 3 лет при температуре более 39°C, до 3 месяцев – более 38°C).

Абсолютными показаниями для назначения антибактериальных препаратов у детей являются острый гнойный синусит или обострение хронического синусита, острый средний отит (ОСО) у детей в возрасте до 6 месяцев, паратонзиллит, острый стрептококковый тонзиллит, эпиглоттит, пневмония.



Очень часто среди педиатров и оториноларингологов возникает вопрос о том, нужно ли использовать антибиотики при лечении ОСО, так как это заболевание имеет тенденцию к спонтанному разрешению независимо от тактики лечения, а серьезные осложнения встречаются довольно редко (<1%). ОСО вызывается в основном тремя возбудителями – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Согласно результатам систематических обзоров антибиотиков не оказывали влияния на интенсивность болевого синдрома в течение первых 24 ч, развитие нарушения слуха в течение месяца наблюдения. Однако существуют аргументы за использование антибактериальных препаратов при данном заболевании. Так, по данным некоторых стран, при отсутствии антибиотикотерапии в случаях ОСО, вызванного *S. pneumoniae*, могут развиваться тяжелые осложнения. В частности, в Израиле, где в течение 12 лет антибиотики для лечения ОСО рутинно не применялись, среди детей резко возросла частота развития мастоидитов. Также было показано, что антимикробные препараты все же влияют на выраженность лихорадки и болевого синдрома.

В 2004 году Американской академией педиатрии и Американской академией семейных врачей были предложены рекомендации по назначению антибактериальных препаратов у пациентов с ОСО. В них указывалось, что при развитии данной патологии у детей в первом полугодии жизни обязательно назначаются антибактериальные препараты, в возрасте 6 месяцев – 2 года антибиотиков назначаются только при точно установленном диагнозе или тяжелом течении заболевания, у детей старше 2 лет применяется выжидательная тактика. Она заключается в том, что в течение 24-48 ч используется только общая и местная симптоматическая терапия (анальгетики, ушные капли и т.д.). При резком повышении температуры, а также при обнаружении признаков поражения барабанной перепонки при проведении повторной отоскопии сразу назначается антибактериальная терапия. При отсутствии положительной динамики показана системная антибиотикотерапия.

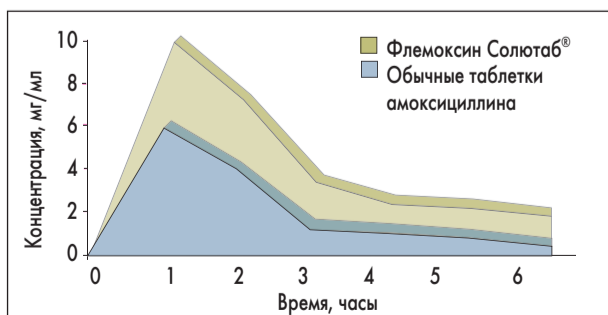


Рис. Концентрация амоксициллина в крови после приема 500 мг препарата в обычных таблетках и диспергируемых таблетках Флемоксина Соллютаб®

Препаратами выбора при лечении ОСО легкой и средней степени тяжести является амоксициллин, при непереносимости пенициллинов – макролиды. При лечении рецидивирующего среднего отита с тяжелым течением или при предшествующем приеме антибиотиков в течение 3 месяцев используется амоксициллин/клавуланат или альтернативный препарат цефтриаксон. Длительность терапии у детей в возрасте до 5 лет и при тяжелом течении – 10 дней, в остальных случаях – 5-7 дней.

При лечении острых бактериальных синуситов препаратами выбора являются амоксициллин, цефуроксим. При наличии предшествующей (за 4-6 недель) антибиотикотерапии препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (у взрослых) и цефтриаксон.

При лечении тонзиллофарингита следует учитывать, что наиболее частым возбудителем, требующим назначения системной антибиотикотерапии является *S. pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А). Этот микроорганизм способствует развитию ранних (паратонзиллярный абсцесс) и поздних осложнений (гломерулонефрит, ревматическая лихорадка). Для дифференцирования стрептококкового и вирусного тонзиллофарингита во всем мире используется шкала MacIsaac, в которой учитывается ряд симптомов – наличие или отсутствие лихорадки, кашля, болезненности, увеличения передне-шейных лимфатических узлов, выбухания или экссудата на миндалинах, а также возраст пациента. Чем больше баллов по указанной шкале набирает пациент, тем выше вероятность стрептококкового тонзиллофарингита.

Для лечения стрептококкового тонзиллита ВОЗ рекомендует использовать феноксиметилпенициллин, однако наши врачи очень настороженно относятся к этому препарату, так как он имеет ряд фармакокинетических особенностей (низкая биодоступность при приеме внутрь) и разрушается ко-патогенами, например стафилококками, при наличии хронического тонзиллита или аденоидных вегетаций. Альтернативными препаратами при лечении данной патологии являются амоксициллин и цефалоспорины I-II поколения. При наличии непереносимости указанных выше препаратов назначаются либо макролиды, либо линкозамиды. Учитывая данные исследования ПеГАС II, мы рекомендуем использовать только 16-членные макролиды (в частности, джозамицин), так как к 14-и 15-членным макролидам у многих штаммов этого возбудителя развилась вторичная резистентность. При неэффективности стартовой антибиотикотерапии или при наличии предшествующей антибактериальной терапии пациентам назначается амоксициллин/клавуланат. Длительность терапии обычно составляет не менее 10 дней.

Системная антибиотикотерапия показана только при остром тонзиллофарингите, вызванном β-гемолитическим стрептококком группы А. При подозрении на инфекционный мононуклеоз целесообразно воздержаться от назначения антибиотиков, особенно аминопенициллинов, так как может развиться так называемая ампициллиновая сыпь.

С целью повышения эффективности известных антибиотиков в последние годы активно разрабатываются инновационные формы их доставки. В частности, к ним относятся диспергируемые таблетки, произведенные по технологии Соллютаб. Технология Соллютаб заключается в том, что активная субстанция вещества помещается в микросферы, из которых затем формируется таблетка. Под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка начинает распадаться на микросферы, наполнитель которых становится проницаемым только при воздействии бикарбонатов в тонком кишечнике. Таким образом, действующее вещество высвобождается именно в зоне максимального всасывания. Эта технология

способствует лучшей переносимости препарата, а также увеличивает биодоступность действующих веществ. Диспергируемые таблетки удобны для применения: таблетку Соллютаб можно проглотить целиком, либо растворить в воде до получения суспензии. Благодаря данной технологии фармацевтическая компания «Астеллас» создала новые формы таких «китов» антибиотикотерапии респираторных инфекций, как амоксициллин – Флемоксин Соллютаб®, амоксициллин/клавуланат – Флемоклав Соллютаб®. Исходя из конкретной клинической ситуации, врач может выбрать для максимально эффективного и безопасного лечения либо Флемоксин Соллютаб®, либо Флемоклав Соллютаб®, что позволит снизить риск клинических неудач и достичь высокого уровня приверженности пациентов к назначенному лечению.

Продолжил тему антибиотикотерапии при заболеваниях нижних дыхательных путей в амбулаторной практике доцент кафедр пульмонологии и фтизиатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Сергей Сергеевич Симонов.



– При лечении внебольничных пневмоний в амбулаторной практике врачи руководствуются специальными протоколами (приказ № 128 МЗ Украины от 19.03.2007). Так, при пневмонии с незначительным течением без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов, предположительно вызванной *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, препаратами выбора являются амоксициллин (Флемоксин Соллютаб®), макролиды или респираторные фторхинолоны III-IV поколения. При неэффективности амоксициллина используются макролидные антибиотики или доксициклин (Юнидокс Соллютаб®). Аминопенициллины обладают

рядом особенностей, которые помогают им выделяться на фоне природных пенициллинов. Применительно к респираторным инфекциям важна их активность против *H. influenzae*.

Пациентам с незначительным течением внебольничной пневмонии и наличием модифицирующих факторов (пожилой возраст, алкоголизм, истощение, иммунодефицитные состояния, множественные сопутствующие заболевания внутренних органов, прием системных глюкокортикоидов, предшествующая антибактериальная терапия других заболеваний) назначается амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Соллютаб®), цефалоспорины II поколения или респираторные фторхинолоны III-IV поколения.

Преимущества амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Соллютаб®) при респираторных инфекциях являются его высокая природная активность в отношении как ключевых, так и более редких возбудителей (пенициллинорезистентный *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и др.), а также доказанная эффективность при лечении хронических, рецидивирующих и осложненных респираторных инфекций.

В стационарных условиях пациенту с незначительным течением внебольничной пневмонии назначаются защищенные аминопенициллины парентерально и макролиды перорально, либо цефалоспорины II-III поколения парентерально и макролиды перорально. Альтернативными препаратами являются фторхинолоны III-IV поколения или карбапенемы.

Использование таких препаратов, как Флемоксин Соллютаб®, Флемоклав Соллютаб®, при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях способствует созданию максимальных концентраций действующих веществ в очагах воспаления, уменьшает риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и повышает комплаентность со стороны пациентов за счет удобной лекарственной формы.

Подготовила Анастасия Лазаренко



## ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

Амоксициллин + клавулановая кислота



### Гармония формы и содержания

Ингибиторзащищенный амоксициллин в инновационной лекарственной форме для лечения широкого спектра амбулаторных инфекций

125/31,25 мг №20  
250/62,5 мг №15  
500/125 мг №15



Представительство Астеллас Фарма Юрпн Б.В.:  
04050, г.Киев ул. Пимоненко, 13/5А оф. 41, п/я №11  
тел.: +38 (044) 490 6825, факс: +38 (044) 490 6826