

Д.И. Заболотный, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Колосийченко НАМН Украины», г. Киев

Рациональная антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Заболевания, передающиеся воздушно-капельным путем, имеют высокую степень контагиозности и являются одной из основных причин обращения пациентов к семейным врачам.

Наиболее часто встречаются острые синуситы, отиты и тонзиллофарингиты, на долю которых приходится более 75% назначений антибиотиков, выписанных для лечения пациентов в амбулаторных условиях. Так, по результатам Alexander Project, выявлен высокий уровень резистентности (более 50%) одного из наиболее частых возбудителей острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) — *S. pneumoniae* — к пенициллину. Такая ситуация возникла в результате нерационального использования антибактериальных препаратов.

Что обозначает понятие «рациональная антибиотикотерапия»? Это, прежде всего, назначение антибактериального средства с учетом чувствительности к нему возбудителя, вызвавшего воспалительный процесс; фармакокинетических параметров препарата (минимальной подавляющей концентрации в сыворотке крови и накопления в тканях, периода полувыведения и пути биотрансформации) и, что немаловажно в настоящий момент, фармакоэкономических характеристик. Следует также учитывать, что необоснованно широкое использование антибиотиков способствует подавлению нормальной микрофлоры организма, расширению спектра возбудителей заболеваний и повышению значимости их отдельных видов.

Постоянно увеличивающееся количество антибактериальных препаратов, появление новых классов и поколений антибиотиков расширяют возможности врачей, но в то же время заставляют их постоянно совершенствовать профессиональный уровень для решения вопроса о выборе наиболее рациональной антибактериальной терапии для каждого конкретного больного.

Антибактериальные препараты, используемые при лечении острых воспалительных заболеваний ВДП

По данным многочисленных исследований, наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничных инфекций ЛОР-органов являются следующие микроорганизмы: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, метициллин-чувствительный *S. aureus* (8%), *S. pyogenes* (8%) и *K. pneumoniae* (7% случаев). Правильное представление о микрофлоре, вызывающей ту или иную патологию, позволяет оптимально назначать эмпирическую терапию. Учитывая спектр основных возбудителей респираторных заболеваний, наиболее целесообразным является применение β-лактамов, макролидов, фторхинолонов.

β-Лактамы — класс антибиотиков с различным спектром активности. Природные пенициллины действуют преимущественно на грамположительную микрофлору. Полусинтетические производные пенициллина имеют более широкий спектр действия за счет воздействия на грамотрицательную флору.

Как и природные пенициллины, эти препараты разрушаются β-лактамазами; их основной недостаток — быстрое развитие устойчивости к ним у патогенных микроорганизмов. Амоксициллин — производное ампициллина со сходным спектром активности, но улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. Амоксициллин хорошо переносится и редко вызывает нежелательные реакции. Его активность ограничена способностью разрушаться β-лактамазами, которые могут вырабатывать некоторые штаммы *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококки и грамотрицательные анаэробы полости рта.

Благодаря высокой активности и хорошей биодоступности амоксициллин является наиболее предпочтительным из всех пероральных β-лактамов препаратом для терапии пневмококкового синусита. Обычная доза амоксициллина составляет 1,5–1,75 г/сут для взрослых и 40–45 мг/кг/сут для детей, хотя для преодоления резистентности *S. pneumoniae* может потребоваться доза, в 2–3 раза превышающая обычную.

Амоксициллин обладает хорошей активностью против штаммов *H. influenzae*, не продуцирующих β-лактамазы. В то же время он менее активен в отношении этого микроорганизма, чем цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефподоксим проксетил). Назначение высоких доз амоксициллина помогает решить эту проблему. В то же время амоксициллин не эффективен против β-лактамазпродуцирующих штаммов *H. influenzae*.

Защита пенициллинов от разрушения бактериальными ферментами с помощью ингибиторов β-лактамаз (клавулановой кислоты и сульбактама) позволила использовать хорошо зарекомендовавшие себя полусинтетические пенициллины в новом качестве.

Учитывая, что резистентность пневмококков не связана с выработкой β-лактамаз, добавление клавулановой кислоты к амоксициллину не повышает активность последнего против пенициллинрезистентных штаммов. Однако клавуланат восстанавливает активность амоксициллина относительно β-лактамазпродуцирующих штаммов гемофильной палочки, моракселлы, стафилококков (за исключением метициллинрезистентных) и анаэробов полости рта. Вследствие этого амоксициллин/клавуланат является одним из ведущих препаратов в терапии воспалительных заболеваний ВДП.

По сравнению с пенициллинами цефалоспорины обладают расширенным спектром антимикробной активности, улучшенной фармакокинетикой и способностью противостоять действию β-лактамаз. Цефалоспорины I поколения можно рассматривать как антибиотики для лечения грамположительной инфекции. Они высокоэффективны в отношении стрептококков и оксациллинчувствительных стафилококков.

Цефалоспорины II поколения активны в отношении грамположительной микрофлоры и большей части грамотрицательной. Из спектра их противомикробной активности полностью выпадают неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка) и *Serratia* spp. Часто к указанным препаратам устойчивы и патогены рода *Enterobacter*.

Цефалоспорины III поколения более активны по сравнению с препаратами предыдущей генерации против *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., индолположительных *Proteus* spp., им свойственна невысокая активность в отношении грамположительной флоры.

Цефалоспорины IV поколения высокоэффективны в отношении грамотрицательных патогенов, которые в большинстве случаев являются причиной возникновения внутрибольничных инфекций, трудно поддающихся терапии.

Спектр антимикробной активности макролидов широкий. Клинически важно то, что макролиды также используются против внутриклеточных возбудителей: микоплазм, хламидий, легионелл. Особенно актуальным это стало в последнее время. Подобный антимикробный спектр позволяет успешно использовать макролиды для лечения тонзиллитов, паратонзиллитов и острых фарингитов. Отличительной особенностью макролидов является их способность создавать высокие концентрации в тканях. Современные макролиды отличаются от эритромицина меньшим числом расстройств со стороны пищеварительного тракта и меньшей кратностью приема. Важным показателем фармакокинетики макролидов является второй пик концентрации препарата в сыворотке. Этот феномен объясняется накоплением препарата в желчном пузыре с последующим высвобождением. Многие препараты данной группы можно применять у беременных. Исследования последних лет продемонстрировали иммуномодулирующие свойства макролидов, а также благоприятное влияние препаратов данной группы на мерцательный эпителий ВДП.

Фторхинолоны обнаруживают бактерицидный эффект, нарушая биосинтез ДНК. Микробиологические показания к применению фторхинолонов можно оценить следующим образом. Они активны против грамотрицательных патогенов, включая неферментирующие (синегнойную палочку), и малоактивны против анаэробов, стрептококков и энтерококков. Еще одна особенность фторхинолонов заключается в том, что они эффективны в отношении внутриклеточных возбудителей, в том числе микобактерий туберкулеза.

Новые (респираторные) фторхинолоны обладают высокой активностью не только в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, но и (в отличие от ципрофлоксацина) *S. pneumoniae*, включая



Д.И. Заболотный

пенициллинрезистентные штаммы. Назначаются 1 раз в сутки.

Несмотря на высокую активность против основных возбудителей острых воспалительных заболеваний ВДП, новые фторхинолоны во всех рекомендациях рассматриваются как препараты второго ряда. Когда появились первые фторхинолоны, существовали оптимистичные прогнозы, что резистентность к этим препаратам развиваться не будет. Резистентность, естественно, появилась, причем она оказалась перекрестной внутри группы. Это обуславливает принципиальную позицию: фторхинолоны должны применяться только в том случае, если среди всех антибиотиков именно они способны помочь пациенту. Категорически противопоказано назначение фторхинолонов детям.

Основные принципы подбора антибактериальных препаратов

Подбор антибиотиков должен осуществляться с учетом следующих факторов:

- степени тяжести болезни и скорости развития основных симптомов;
- антибактериальной терапии в предшествующие 4–6 нед;
- эффективности назначенной терапии в первые 3 суток.

Антибактериальная терапия в амбулаторных условиях должна проводиться только препаратами для перорального применения. В больничных условиях в случаях тяжелого течения заболевания рекомендована ступенчатая терапия: введение антибактериальных препаратов парентерально с последующим переходом при нормализации общего состояния на пероральные формы.

Главным фактором, связанным с возможным наличием резистентных штаммов бактерий, является предшествующая антибактериальная терапия. Исходя из этого при назначении лечения врач должен учитывать, принимал ли пациент какие-либо антибиотики в предшествующие 4–6 нед.

В отсутствие улучшения в первые 72 ч от начала лечения можно с большой долей уверенности говорить, что назначенный антибиотик неэффективен. Поэтому желательно ежедневно проводить осмотр пациента, а при необходимости — коррекцию терапии на 3-и сутки от начала лечения.

Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) является наиболее частой бактериальной инфекцией у детей. На первом году жизни ОСО переносят от 21 до 62% детей. В течение первых пяти лет жизни в США и странах Западной Европы более 90% детей переносят ОСО хотя бы один раз.

Продолжение на стр. 46.

Рациональная антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 45.

Среди всех заболеваний уха на долю среднего отита приходится 50% случаев, а у детей этот показатель достигает 70%. Как правило, ОСО развивается на фоне острой или хронической патологии носа и придаточных пазух: затруднение носового дыхания способствует нарушению вентиляции слуховых труб, а стекающие по задней стенке глотки выделения могут быть непосредственной причиной инфицирования. Особенно часто подобное наблюдается у новорожденных, которые большую часть времени проводят в горизонтальном положении.

Основными возбудителями ОСО, по данным Американской академии хирургии головы и шеи, являются вирусы. Среди бактериальных возбудителей преобладают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*.

Более половины случаев ОСО разрешаются спонтанно без применения антибактериальных препаратов в течение 2-3 дней. Результаты метаанализа 33 рандомизированных исследований с участием 5400 детей показали, что применение антибиотиков повышает частоту разрешения ОСО на 13,7% (Rosenfeld et al., 1994). По мнению авторов, антибиотики оказывают умеренное, но достоверно положительное влияние на течение ОСО. Кроме того, применение антибиотиков при данной патологии предотвращает развитие мастоидита, который может иметь место в 1 случае из 400.

Согласно рекомендациям Американской академии семейных врачей (AAFP) и Американской академии педиатрии (AAP) внимание при назначении антибиотиков при ОСО у детей фокусируется на трех основных моментах: точном диагнозе, оценке тяжести симптомов и выжидательной тактике.

Для постановки точного диагноза необходимо наличие трех признаков: внезапного начала заболевания с симптомами острого воспаления среднего уха; выпячивания и ограничения/отсутствия подвижности барабанной перепонки; уровня жидкости за барабанной перепонкой и/или гноетечения из уха.

Основной целью антибиотикотерапии ОСО является эрадикация возбудителя, купирование болевого синдрома, предотвращение снижения слуха и развития внутричерепных осложнений.

В соответствии с руководством AAFP/AAP выжидательная тактика возможна у отдельных пациентов с неосложненным ОСО. Решение принимается в зависимости от возраста пациента, тяжести заболевания и уверенности в диагнозе. Тяжелое течение заболевания определяется по выраженности оталгии и/или температуре тела выше 38 °C в последние 24 ч, в то время как диагноз ОСО средней тяжести ставится при слабовыраженной оталгии и температуре тела менее указанного значения. Выжидательная тактика применяется у детей старше 2 лет в случае ОСО средней тяжести при средней выраженности симптомов независимо от достоверности диагноза.

Если антибиотики все же назначают, то препаратом первой линии терапии у пациентов с ОСО средней тяжести является амоксициллин в высоких дозах (80-90 мг/кг в день). У пациентов с ОСО средней тяжести, у которых терапия

амоксициллином оказалась unsuccessful, и у лиц с тяжелыми симптомами заболевания рекомендуется применение защищенных пенициллинов в высоких дозах. Такая же терапия рекомендована детям младше 2 лет; пациентам с рецидивирующими отитами; лицам, принимавшим антибиотики в предшествующие 3 месяца; пациентам с тяжелым соматическим состоянием. Альтернативная терапия — цефподоксим, цефдинир, цефтриаксон. При аллергии на препараты пенициллинового ряда рекомендуется использование макролидов.

Длительность курса антибактериальной терапии у детей младше 5 лет, у часто болеющих детей, а также при неэффективной терапии амоксициллином составляет 10 дней, в других случаях — 5 дней.

Острый тонзиллофарингит

Основным бактериальным возбудителем острого тонзиллофарингита является β-гемолитический стрептококк группы А. Клинические признаки, характерные для острого воспаления глотки, вызванного этим микроорганизмом, таковы: внезапное начало, боль в горле, повышение температуры тела, головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, воспаление миндалин и задней стенки глотки, неоднородный налет на миндалинах, болезненность и увеличение шейных лимфоузлов, манифестация ранней весной или в зимний период, повторение заболевания в анамнезе, предшествующая вирусная инфекция, конъюнктивит, насморк, кашель, диарея. Лечение необходимо начинать, опираясь на клинические признаки, не дожидаясь результатов бактериологического исследования мазка из зева. Для быстрой диагностики возбудителя используется метод скоростного определения антигена (RADT).

Адекватное лечение со своевременным началом антибиотикотерапии острого фарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, позволяет предотвратить развитие острой ревматической атаки, а также таких грозных осложнений, как заглоточный и паратонзиллярный абсцесс, шейный

лимфаденит, токсический шок, гломерулонефрит, педиатрические психиатрические аутоиммунные заболевания, мастоидит и т. д., а также инфицирование возбудителем окружающих. Вовремя начатая этиотропная антибиотикотерапия позволит достичь быстрого регресса симптомов и уменьшить возможные побочные эффекты лечения.

С 1951 г. стандартом лечения стрептококкового тонзиллофарингита является 10-дневный курс пенициллина, однако, учитывая высокую резистентность, а также неудобный режим приема данного препарата, в настоящее время используются более короткие курсы (5 дней) цефподоксима, по эффективности не уступающие 10-дневному курсу пенициллина. Рекомендуется применение азитромицина и других макролидов.

Острый риносинусит

Среди заболеваний ЛОР-органов острый бактериальный риносинусит (ОБРС) занимает одно из первых мест по обращаемости за медицинской помощью. В подавляющем большинстве случаев данное заболевание является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В США взрослый человек в среднем переносит ОРВИ 2-3 раза в год, в целом ежегодно регистрируется около 1 млрд случаев данного заболевания. Приблизительно 0,5-2% случаев ОРВИ осложняются бактериальной инфекцией околоносовых синусов. Следовательно, около 20 млн жителей США ежегодно переносят ОБРС.

Основу лечения ОБРС составляет антибактериальная терапия. Острый риносинусит в инфекционном эквиваленте сопоставим с ОСО и может разрешиться самостоятельно. В большинстве случаев причиной развития острого риносинусита являются вирусы, что не требует лечения с применением антибактериальных препаратов, однако присоединение бактериальной инфекции является довольно частым осложнением вирусных риносинуситов. При длительном течении острого риносинусита (более 10 дней) или ухудшении общего состояния

в течение 5-7 дней, появлении болевого синдрома, потере обоняния, повышенной утомляемости, повышении температуры тела и изменении цвета и характера выделений следует заподозрить присоединение бактериальной инфекции. Для уточнения диагноза необходимо выполнить дополнительные исследования, такие как рентгенография придаточных пазух носа, компьютерная томография придаточных пазух носа, а также фиброэндоскопия. Наиболее частые возбудители данной патологии представлены в таблице 1.

Для начальной терапии острого риносинусита легкой степени тяжести у пациентов, не получавших антибиотики в предшествующие 4-6 нед, рекомендуются амоксициллин (в дозе от 1,5 до 3,5 г/сут), амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. Азитромицин, кларитромицин, эритромицин могут быть альтернативой у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллинам. При легком течении у пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4-6 нед, и при среднетяжелом течении начинать терапию следует с амоксициллина/клавуланата в высоких дозах (2 г), амоксициллина (3-3,5 г/сут) или цефуроксима аксетила. Левофлоксацин и моксифлоксацин рекомендуются пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам.

У детей выбор лечения включает высокие дозы амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, цефподоксим, цефуроксим, цефдинир или цефтриаксон. Макролиды рекомендуются при гиперчувствительности к β-лактамам антибиотикам.

У взрослых со среднетяжелым течением заболевания, получавших ранее антибиотики, в курс лечения, помимо высоких доз амоксициллина или амоксициллина/клавуланата и цефалоспоринов, могут быть включены новые фторхинолоны, такие как гатифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин.

Если состояние пациента не улучшается в течение 72 ч, назначение антибактериальных препаратов следует пересмотреть. Продолжительность терапии должна составлять 10 дней.

Основные антибиотики для перорального применения, используемые при лечении острого бактериального синусита у взрослых, представлены в таблице 2.

Выводы

Вышеприведенные клинические рекомендации по лечению острых воспалительных заболеваний ВДП основываются на позициях доказательной медицины и являются результатом анализа и обобщения многочисленных клинических наблюдений. Они акцентируют внимание на важности дифференциальной диагностики, рациональном использовании дополнительных методов исследования, стратегии выбора терапии. Главная их цель — довести до широкого круга врачей в относительно сжатом виде результаты большого количества современных контролируемых исследований. С течением времени по мере изменения эпидемиологических характеристик возбудителей и резистентности микроорганизмов, появления новых антибиотиков и методик диагностики и лечения они, несомненно, будут пересматриваться и дополняться.

Список литературы находится в редакции.

Возбудитель	Дети	Взрослые
<i>S. pneumoniae</i>	35-42%	20-43%
<i>H. influenzae</i>	21-28%	22-35%
<i>M. catarrhalis</i>	21-28%	2-10%
<i>Streptococcus spp.</i>	3-7%	3-9%
Анаэробы	3-7%	0-9%
<i>S. aureus</i>		0-8%

Антибиотик	Дозировка	Клиническая эффективность (%)
Среднетяжелое течение без применения антибиотиков в анамнезе		
Амоксициллин	500 мг каждые 8 ч	88
Амоксициллин/клавуланат	500 мг каждые 8 ч	91
Цефподоксим	200 мг каждые 12 ч	87
Цефуроксим	250 мг каждые 12 ч	85
Азитромицин	500 мг в 1-й день, 250 мг со 2-го по 5-й день	77
Тяжелое течение заболевания или предшествующая антибиотикотерапия		
Амоксициллин/клавуланат	2 г каждые 12 ч	91
Гатифлоксацин	400 мг 1 р/сут	92
Левофлоксацин	500 мг 1 р/сут	92
Цефтриаксон	1 г 1 р/сут	91