## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

ОГЛЯД

# Острые инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов: основные принципы антибиотикотерапии и место цефалоспоринов

отрые инфекции верхних дыхательных путей и среднего уха являются наиболее распространенными заболеваниями в ЛОР-практике, составляя львиную долю обращений за амбулаторной оториноларингологической помощью. Эти заболевания характеризуются благоприятным прогнозом и на первый взгляд кажутся безопасными для жизни. Но это верно только в том случае, когда соблюдены три условия: отсутствуют отягощающие факторы, своевременно установлен правильный диагноз и назначена адекватная терапия. В противном случае высок риск развития осложнений, в том числе жизнеугрожающих, а также хронизации инфекционно-воспалительного процесса. Что касается лечения, то исключительная роль при инфекциях ЛОР-органов бактериальной природы отводится антибиотикотерапии, при этом от правильного выбора препарата, схемы и продолжительности лечения во многом зависит исход заболевания.

#### Когда показаны антибиотики?

Залогом успешного лечения любой патологии является правильный диагноз. В случае острых инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов важно определить или хотя бы заподозрить природу заболевания (бактериальная или вирусная), поскольку от этого зависит тактика лечения, в частности принятие решения о назначении антибиотиков. Лабораторная диагностика в большинстве случаев не в состоянии помочь, поскольку антибактериальные препараты следует назначать в случае острой бактериальной инфекции без промедления, а результатов бактериологического исследования придется ждать в лучшем случае несколько дней. К тому же далеко не все микроорганизмы могут быть высеяны на стандартных питательных средах, соответственно, в трети или даже половине случаев возбудителя вообще не удается установить. Экспресс-тесты, которые разработаны для мгновенной диагностики инфекций, являются дорогостоящими, и, хотя международные руководства рекомендуют их использование для обнаружения β-гемолитического стрептококка и пневмококка, в нашей стране их рутинное применение пока ограничено. Также следует отметить невысокую специфичность этих тестов, что означает достаточно большую вероятность ложноположительных результатов (М.А. Апјау, P. Anoop, 2008; M.-L. Charkaluk et al., 2005; D.H. Tzeng et al., 2006 и др.).

в оториноларингологической практике, как и в случае многих других острых инфекционных заболеваний, этиологию заболевания и целесообразность назначения антибиотиков врач определяет на основании клинической картины. Напомним основные критерии, которые помогают установить диагноз острой бактериальной инфекции ЛОР-органов, в частности острого гнойного среднего отита (ОГСО), острого бактериального риносинусита (ОБРС) и стрептококкового тотызиллита. нения встречаются значительно реже (0,04-0,15%) (А.Б. Туровский, А.В. Баландин, 2004). На переход катарального воспаления в гнойное указывают такие симптомы, как резкое ухудшение общего состояния пациента, подъем температуры тела до фебрильных цифр, резкое усиление боли, ее иррадиация по ветвям тройничного нерва в зубы, шею, глотку, глаз (так называемая дистантная оталгия), снижение слуха, усиление шума в ухе. Отоскопически наряду с яркой гиперемией и

Для определения этиологии острого риносинусита в первую очередь необходимо ориентироваться на длительность заболевания. Если типичные симптомы синусита сохраняются более чем 7-10 дней или ухудшаются через 5-7 дней с момента их появления, то следует заподозрить наличие бактериальный инфекции.

Согласно рекомендациям IDSA (Infectious Diseases Society of America, 2012) на наличие ОБРС указывают следующие критерии (любой из трех):

- персистирующие симптомы, характерные для острого риносинусита, сохраняющиеся в течение  $\ge 10$  дней без какихлибо признаков клинического улучшения;

тяжелые симптомы — высокая температура (≥39 °C) и гнойные выделения из носа или лицевая боль, которые сохраняются не менее 3-4 дней подряд с начала болезни;

— ухудшение клинической картины, что проявляется в виде повторного повышения температуры тела, появления головной боли или усиления выделений из носа, после типичной вирусной инфекции верхних дыхательных путей, которая длилась 5-6 дней с признаками улучшения.

Эмпирическая антибиотикотерапия согласно рекомендациям IDSA, должна быть начата немедленно после установления диагноза ОБРС по приведенным выше критериям.

Вопрос о целесообразности применения антибактериальной терапии при остром среднем отите остается дискутабельным. Установлено, что до 75% случаев ОГСО, вызванного M. catarrhalis, и до 50% случаев, вызванных H. influenzae, разрешаются самостоятельно. В случае ОГСО, вызванного S. pneumoniae, этот показатель ниже и составляет около 20%. Однако большинство экспертов рекомендуют применять системные антибактериальные препараты во всех случаях ОГСО ввиду опасности развития внутричерепных осложнений. Так, до эры антибиотиков внутричерепные осложнения на фоне ОГСО развивались примерно в 2% случаев, частота мастоидита составляла 12%. В настоящее время такие осложнения встречаются значительно реже (0,04-0,15%) (А.Б. Туровский, А.В. Баландин, 2004).

На переход катарального воспаления в гнойное указывают такие симптомы, как резкое ухудшение общего состояния пациента, подъем температуры тела до фебрильных цифр, резкое усиление боли, зываемая дистантная оталгия), снижение слуха, усиление шума в ухе. Отоскопически наряду с яркой гиперемией и отечностью определяется выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности. Опознавательные знаки перепонки не определяются. В общем анализе крови наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону незрелых форм нейтрофилов. Возможна перфорация барабанной перепонки с истечением гноя в наружный слуховой проход, после чего боль ослабевает, улучшается общее состояние пациента, нормализуется температура тела.

Абсолютным показанием для антибактериальной терапии является стрептококковая ангина. Для ее диагностики и принятия решения относительно

назначения антибиотиков рекомендуется использовать критерии, предложенные W.J. McIsaac и соавт. в 2000 г.:

- температура тела выше 38 °C;
- отсутствие кашля;
- аденопатия передних шейных лимфоузлов:
- отек миндалин и/или наличие отделяемого на миндалинах;
- возраст младше 15 лет.

Наличие каждого из перечисленных критериев оценивается в 1 балл. Если больной старше 45 лет, 1 балл вычитается из общей суммы. При сумме 0-1 балл вероятность стрептокковой ангины близка к нулю и антибиотики не назначаются; 2 или 3 балла — вероятность составляет 17 и 35% соответственно, для назначения антибиотика требуется положительный результат бактериологического или серологического анализа на стрептококк; 4-5 балла — вероятность составляет 51%, назначение антибиотиков необходимо независимо от результатов бактериологического анализа (W.J. McIsaac et al., 2000).

# Основные принципы антибиотикотерапии инфекций ЛОР-органов

Если врач предполагает бактериальную природу заболевания и принято решение о назначении антибиотика, следует соблюсти ряд условий, которые обеспечат высокую эффективность терапии.

Безусловно, терапевтический успех напрямую зависит от правильного выбора препарата. Первое, что необходимо учесть, каким возбудителем вызвано заболевание, соответственно, нужно подобрать активный в отношении него антибиотик. Идеальным вариантом было бы назначение противомикробного средства на основании результатов микробиологического исследования с определением антибиотикорезистентности. Однако, как уже отмечалось выше, бактериологическое исследование требует определенного времени, а столь существенная задержка недопустима в большинстве случаев острых бактериальных инфекций. К тому же у отечественной системы здравоохранения нет возможностей для проведения микробиологической диагностики у всех больных с инфекциями ЛОР-органов. Впрочем, в этом нет необходимости, так как такой подход является не просто очень затратным, но и невыгодным с фармакоэкономической точки

Для стартовой антибиотикотерапии бактериальных инфекций, в том числе верхних дыхательных путей и среднего уха, в настоящее время рекомендован эмпирический подход, который подразумевает выбор препарата на основании

эпилемиологических, клинических ланных, данных доказательной медицины и национальных и/или межлунаролных рекомендаций. Так, известно, что наиболее частыми возбудителями острых бактериальных инфекций ЛОР-органов являются пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, стафилококк и β-гемолитический стрептококк группы А при остром тонзиллите. Соответственно, выбранный препарат должен обладать активностью в отношении указанных респираторных патогенов. Это могут быть β-лактамы, в том числе цефалоспорины и аминопенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны и др. Важно помнить, что аминогликозиды, которые иногда ошибочно назначают в качестве средства стартовой терапии внебольничных респираторных инфекций, практически не активны в отношении основного респираторного патогена — пневмококка.

Нельзя забывать и о проблеме антибиотикорезистентности, поэтому при выборе препарата следует учитывать результаты эпидемиологических исследований по изучению данного вопроса. Отечественные врачи могут ориентироваться на результаты российского исследования ПеГАС ввиду большой схожести клинических традиций в наших странах, в том числе относительно применения антибактериальных препаратов, что обусловливает схожий профиль антибиотикорезистентности микроорганизмов. По данным этих исследований, высокую активность в отношении респираторных патогенов сохраняют защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины II-III поколения, современные макролиды, респираторные фторхинолоны. Неадекватным выбором будет назначение тетрациклинов или котримоксазола ввиду высокого уровня резистентности возбудителей инфекций дыхательных путей к этим препаратам (Р.С. Козлов и соавт., 2002; Р.С. Козлов,

Следующий критерий выбора — фармакокинетические характеристики антибиотиков. Выбранный препарат должен обладать высокой биодоступностью, хорошо проникать и накапливаться в высоких концентрациях в очаге инфекции (слизистой оболочке и секрете околоносовых пазух, полости среднего уха, миндалинах и т. д.).

Важно, чтобы препарат не только обладал подходящими свойствами, но и имел достаточную доказательную базу эффективности и безопасности (данные, полученные в контролируемых клинических исследованиях) и был рекомендован для применения при той или иной патологии в международных и национальных клинических руководствах.

Обязательно следует оценить соотношение эффективности и безопасности с учетом особенностей пациента: возраста, состояния почек и печени, аллергологического анамнеза, приема других лекарственных средств, сопутствующих заболеваний. Препарат должен обладать хорошей переносимостью.

Хороший комплайенс, а следовательно, и высокую эффективность терапии обеспечивают удобство применения препарата, в том числе простая схема (1-2 раза в сутки), непродолжительный курс

44 Nº 7 (284) • Квітень 2012 р.

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

ОГЛЯД

приема (3-7 дней), оптимальная для каждого конкретного случая лекарственная форма, приятный вкус и т. д.

Огромное значение имеет качество препарата. Только препараты надежных производителей (в идеале – оригинальные лекарственные средства) обеспечат ожидаемый результат.

Также необходимо, чтобы выбранное лечение характеризовалось оптимальным соотношением клинической эффективности и стоимости, то есть важна высокая фармакоэкономическая эффективность, а не низкая цена препарата.

Не стоит забывать о том, что если в течение последних 3 мес уже применялся антибиотик, то следует выбрать препарат другой группы.

Помимо правильного выбора препарата, факторами, определяющими эффективность лечения, являются адекватный для данной клинической ситуации выбор дозы, кратности применения, пути введения (лекарственной формы) и продолжительности курса лечения. Большой ошибкой при лечении инфекций легкой и средней тяжести при отсутствии нарушений сознания и проблем с глотанием у пациента является парентеральное введение антибиотиков. В амбулаторных условиях препараты рекомендуется назначать перорально в средних терапевтических дозах. При тяжелых инфекциях антибиотик вводят парентерально (лучше внутривенно), при угрожающих жизни инфекциях – только внутривенно в максимальной дозе.

Через 48-72 ч после назначения антибиотика нужно оценить его эффективность и необходимости скорректировать схему лечения при. Основными показаниями к замене антибактериального препарата являются его неэффективность (ухудшение состояния пациента или отсутствие положительной динамики через 48-72 ч) и развитие побочных эффектов, угрожающих здоровью или жизни больного.

#### Место цефалоспоринов

С учетом целого ряда параметров, о которых мы кратко напомнили выше, оптимальным выбором для лечения острых инфекций ЛОР-органов являются препараты трех классов: β-лактамы (в том числе аминопенициллины и цефалоспорины), современные макролиды и респираторные фторхинолоны. Именно эти антибиотики рекомендованы в клинических руководствах по лечению инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха, причем терапией первой линии являются аминопенициллины и цефалоспорины II поколения.

Так, согласно приказу МЗ Украины «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Отоларингология» от 24.03.2009 г. № 181 при ОГСО рекомендуется в качестве стартовых препаратов использовать полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения. При отсутствии эффекта применяют препараты резерва - макролиды, цефалоспорины III поколения или фторхинолоны (у взрослых паци-

При ОБРС легкого или среднетяжелого течения препаратами первого выбора являются амоксициллин или амоксициллин/клавуланат, альтернативой цефуроксим аксетил, цефаклор, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин (у взрослых). При тяжелом течении рекомендовано применение парентеральных антибиотиков, в первую очередь ингибиторзащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам); альтернативой являются цефалоспорины, фторхинолоны и карбапенемы.

При бактериальном тонзиллите показаны пенициллин, аминопенициллины, в том числе защищенные клавулановой кислотой, цефалоспорины или макролиды.

Почему препаратами выбора при лечении легких и среднетяжелых инфекций ЛОР-органов являются цефалоспорины именно II поколения и прежде всего цефуроксим? Такая рекомендация не случайна. Цефалоспорины II поколения обладают оптимальным спектром антибактериальной активности, представлены как в парентеральных, так и пероральных лекарственных формах и обладают выгодным соотношением стоимость-эффективность.

В свою очередь, представители І поколения цефалоспоринов обладают недостаточно широким спектром противомикробного действия. Чрезвычайно важно, что они недостаточно активны в отношении пневмококка и практически не лействуют на двух других распространенных респираторных патогенов — H. influenzae и M. catarrhalis, что делает нецелесообразным их применение при инфекциях дыхательных путей и среднего уха.

Что касается цефалоспоринов III поколения, то эксперты в области антибиотикотерапии подчеркивают, что эти антибиотики должны оставаться резервными госпитальными для лечения тяжелых инфекций. Связано это с их расширенным спектром действия и обоснованными опасениями относительного быстрого роста распространенности антибиотикорезистентности ко всей группе цефалоспоринов в случае чрезмерно широкого применения представителей III поколения в клинической практике.

К сожалению, в нашей стране цефтриаксон приобрел очень широкое распространение не только в стационарах, но и в амбулаторной практике. Назначение этого антибиотика пациентам с легким и среднетяжелым течением инфекционных заболеваний следует считать нерациональным. К тому же это не очень гуманный подход. Чем можно объяснить назначение болезненных внутримышечных инъекций, ассоциированных с риском развития абсцессов, пациентам, которые в состоянии принять препарат per os, притом что эффективность современных пероральных антибиотиков нисколько не уступает таковой парентеральных. В связи с этим в развитых странах практически отказались от внутримышечного введения

Продолжение на стр. 46.



# Н Д Т<sup>™</sup> Антибіотик – проліки без компромісів між ефективністю та безпекою

### ОПТИМАЛЬНИЙ СПЕКТР

антимікробної дії серед цефалоспоринів

#### ОПТИМАЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА

- проліки
- активна речовина повністю елімінується нирками, минаючи ШKТ¹

#### ОПТИМАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ

• менше диспептичних явищ в порівнянні з цефалоспоринами III покоління<sup>2</sup>





#### Режим дозування Зіннату

Дорослим: одна таблетка 250 мг двічі на день для лікування більшості інфекцій\*

Дітям (з 3-х місяців): 10 мг/кг двічі на день або 125 мг двічі на день для лікування більшості інфекцій, 15 мг/кг двічі на день або 250 мг двічі на день для лікування середнього отиту та тяжких інфекцій

Показанния: лікування інфекцій дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечовивідних шляхів, шкіри та м' яких тканин, гонореї, ранніх проявів хвороби Лайма. Спосіб застосування і дози: дорослі 250 мг двічі на день при більшості інфекцій, 125 мг двічі показанниех ликувания перекци дихожних перек предустам доста и дене предустам доста и дене предустам дене пред вагітності: цефуроксим виділяється з молоком матері, що годують грудлю повинні застосовувати його з обережністю

- Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел.(044) 585-51-85 Інформація для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження в рамках заходів з медичної тематики 3 повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися у інструкції до застосування Р/с МЗ Украины №UA/5509/02/01, №UA/5509/02/02, UA/5509/01/01, №UA/5107/01/01
- По додаткову інформацію звертайтесь до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 03038, Київ, вул. Лінійна, 17. Тел./факс: (044) 585 51 85/-86, www.qsk.ua





## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

ОГЛЯД

# Острые инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов: основные принципы антибиотикотерапии и место цефалоспоринов

Продолжение. Начало на стр. 44.

антибиотиков, применяя пероральные лекарственные формы при легкой и умеренной тяжести заболевания и внутривенное введение при тяжелом течении инфекции.

Среди цефалоспоринов II поколения безусловным лидером является цефуроксим, который представлен как в пероральных, так и в парентеральных лекарственных формах. По сравнению с цефаклором он более активен в отношении Streptococcus spp. и Staphylococcus spp., а также в отношении M. catarrhalis и Haemophilus spp., так как устойчив к гидролизу их β-лактамазами, в то время как цефаклор этими ферментами разрушается. Цефуроксим - это единственный цефалоспорин II поколения, устойчивый к β-лактамазам.

Еще один фактор, заслуживающий особого внимания, - качество препарата. Нередки ситуации, когда врач назначает антибиотик, не получает ожидаемого результата и разочаровывается в этом действующем веществе или даже в целой группе препаратов. Причинами низкой эффективности чаще всего являются либо неадекватный выбор (назначен антибиотик, не соответствующий клинической ситуации), либо применение препарата сомнительного качества. Не лишним будет напомнить читателям о таких понятиях, как биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность препаратов. Практически все крупные контролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности лекарственных средств были проведены с оригинальными препаратами. А в клинической практике и даже иногда в специализированных статьях результаты этих исследований смело экстраполируются на любые генерические препараты. Это в корне неверно. Экстраполировать результаты исследований с оригинальным препаратом можно только на те генерики, для которых подтверждена био- и терапевтическая эквивалентность.

Под биоэквивалентностью понимают степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства референтному препарату (обычно генерика оригинальному патентованному средству). Фармацевтическая эквивалентность рассматривается как полное воспроизведение препаратом-генериком состава и лекарственной формы оригинального лекарственного препарата, оценивается она in vitro. Также существует фармакокинетическая эквивалентность, которая определяется экспериментально in vivo и включает такие параметры, как степень и скорость всасывания лекарства, время достижения максимальной концентрации в крови и ее значение, характер распределения в тканях и жидкостях организма, тип и скорость выведения.

Терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату по эффективности и безопасности должна быть доказана в доклинических, клинических предрегистрационных и пострегистрационных исследованиях, а также при постмаркетинговом мониторинге безопасности. Согласно определению Medicines Agency (EMA), терапевтически эквивалентными считаются препараты с аналогичной эффективностью и безопасностью, содержащие одно и то же действующее вещество в одинаковой лекарственной форме, предназначенные для введения одинаковым способом, отвечающие установленным стандартам активности, качества, чистоты и идентичности, биоэквивалентные, адекватно промаркированные и производимые в соответствии с принципами GMP.

На украинском фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат цефуроксима аксетила Зиннаттм. Качество этого лекарственного средства гарантировано производителем - одним из мировых лидеров в области фармации, компанией «ГлаксоСмитКляйн». В клинических исследованиях было показано, что Зиннаттм обеспечивает 97% клиническую эффективность при лечении тонзиллофарингита, 93% — при среднем отите, 90% — при синусите. При гарантированно высоком качестве и большой доказательной базе по стоимости этот препарат сопоставим с генериками и доступен большинству украинских пациентов.

Таким образом, правильный выбор антибиотика, пути его введения, дозы и кратности приема являются важнейшими условиями эффективности терапии инфекционных заболеваний, в том числе инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха. Антибактериальными препаратами первой линии при лечении инфекций ЛОР-органов являются аминопенициллины и цефалоспорины II поколения. Если врач считает целесообразным назначение именно цефалоспоринов в конкретной клинической ситуации, то оптимальным выбором может быть препарат Зиннаттм (цефуроксим аксетил), который характеризуется широким спектром противомикробного действия, включающим основных возбудителей инфекций ЛОР-органов, доказанной клинической эффективностью, высоким профилем безопасности, удобством приема (перорально) и отличным соотношением качества и стоимости.

Список литературы находится в редакции. ZNNT/10/UA/28.03.2012/6062

Статья печатается при поддержке компании

«ГлакоСмитКляйн» Подготовила Наталья Мищенко

Міністерство охорони здоров'я України Ужгородський національний університет Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології ВГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

**17–19** 



м. Ужгород драматичний театр

вул. Толстого, 12

# НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

# КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

17 ТРАВНЯ

ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ Реформування галузі охорони здоров'я

АКТУАЛЬНА ЛЕКЦІЯ Неврологічні синдроми при патології щитовидно 18 ТРАВНЯ

ШКОЛА КЛІНІЧНИХ **НЕЙРОНАУК** Хронічний больовий синдром.

Центральний інсультний біль. АКТУАЛЬНА ЛЕКЦІЯ

Нейропсихологічні аспекти хронічного болю 19 ТРАВНЯ

ВІДЕО-СЕССІЯ Головокружіння.

ШКОЛА РЕАБІЛІТАЦІЇ після інсульту Актуальні питання ерготерапії у хворих після

В рамках заходу відбудеться тичного лікуван











з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і АМН України Додаткову інформацію про участь у конференції можна отримати на сайті WWW.UABI.ORG.UA

> Оргкомітет: Відповідальна особа: Гуляєва Марина Віталіївна 067 465-56-61 Ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com Тел./факс +380 44 530-54-89

### **AHOHC**

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

> Харківська медична академія післядипломної освіти Харківський національний медичний університет

# 56-та на<u>ч</u>ково-практична конференція з міжнародною участю

# Українська школа ендокринології

## 17-18 травня, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет (проспект Леніна, 4, корпус Б).

#### Пріоритетні програмні питання

- Сучасні уявлення щодо механізму розвитку ендокринопатій та їх ускладнень
- Новітні методи діагностики ендокринопатій і терапевтичні
- Ендокринопатії та асоційована патологія

### Оргкомітет

61002, м. Харків, вул. Артема, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Тел.: +38 (057) 700-45-39, +38 (057) 700-45-42; тел./факс: +38 (057) 700-45-38. E-mail: org@ipep.com.ua

№ 7 (284) • Квітень 2012 р.