

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

А.Б. Туровский, Ю.А. Карюк, В.В. Кондрашина

ГБУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Андрей Борисович Туровский tnprco@mosgorzdrav.ru

В статье с точки зрения авторов изложены основные принципы и новые подходы к антибактериальной терапии инфекций ЛОР-органов и верхних дыхательных путей на основании данных отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции ЛОР-органов, антибактериальные препараты, фторхинолоны, моксифлоксацин

ANTIBIOTIC THERAPY FOR ENT INFECTIONS

A.B. Turovsky, Yu.A. Karyuk, V.V. Kondrashina

L.I. Sverzhevsky Moscow Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department

The paper outlines basic principles of and new approaches to antibiotic therapy for ENT and upper respiratory tract infections, from point of view of the authors, on the basis of the data available in Russian and foreign literature.

Key words: upper respiratory tract infections, ENT infections, antimicrobial agents, fluoroquinolones, moxifloxacin

Введение

Бактериальное воспаление ЛОР-органов является одной из наиболее частых проблем, с которой приходится сталкиваться отоларингологу в своей ежедневной практике. В то же время огромное количество антибактериальных препаратов как местного, так и системного действия, имеющих в распоряжении врача, существенно затрудняет выбор правильной терапии. Оптимальным путем назначения антибиотика, безусловно, является выбор препарата по результатам проведенного бактериологического исследования с оценкой чувствительности микроорганизма к химиопрепаратам. Однако в клинической практике этот подход малоприменим из-за длительности осуществления такого исследования. Соответственно, специалист стоит перед необходимостью осуществить эмпирический выбор антибактериального препарата. Современный уровень развития медицины не позволяет совершать такой выбор, базируясь на личном опыте, мнении авторитетных коллег и даже на результатах единичных научных исследований. Во избежание серьезных ошибок в назначении антибиотиков, в помощь врачу изданы многочисленные руководства, содержащие стандарты выбора препаратов. Такие стандарты базируются на большом количестве многоцентровых клинических исследований, которые включают тысячи пациентов, и осуществляются на самом

современном научно-методическом уровне. Очевидно, что такой широкий охват нозологий недоступен отдельно взятому врачу или лечебному учреждению.

Существующие стандарты лечения амбулаторных форм бактериального воспаления ЛОР-органов практически не имеют региональных особенностей (ввиду отсутствия серьезных различий резистентности возбудителей «домашних» инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов), в то время как для лечения госпитальных форм они являются лишь ориентиром стартовой терапии с последующим уточнением вызвавшей инфекцию микрофлоры, ее чувствительности к антибиотикам и соответствующей корректировкой лечения.

С учетом многочисленности общих руководств, быстрый поиск интересующей ЛОР-врача нозологии значительно затрудняется. Методические рекомендации суммируют наиболее значимые в ЛОР-практике инфекционно-воспалительные заболевания и алгоритмы выбора антибиотиков. Данные алгоритмы базируются на общепризнанных отечественных и международных схемах лечения с учетом региональных особенностей чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Путь введения антибиотиков

При легком и среднетяжелом течении заболевания антибиотикотерапию следует проводить препаратами, назначаемыми внутрь. При тяжелом течении заболе-

вания лечение необходимо начинать с парентерального, желательно внутривенного (в/в), введения и затем по мере улучшения состояния переходить на прием антибиотика внутрь (ступенчатая терапия).

Ступенчатая терапия предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов: вначале парентеральное введение антибиотика, при улучшении состояния (как правило, через 3–4 дня) переход на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата. Например, амоксициллин/клавуланат назначают в/в в течение 3 дней, далее — внутрь этот же препарат; либо моксифлоксацин в/в назначают в течение 3 дней, далее — внутрь. Длительность терапии, как правило, зависит от формы и степени тяжести заболевания. При остром синусите антибактериальная терапия в среднем проводится в течение 7–10 дней, при обострении хронического — до 3 нед.

Замена назначенного антибиотика осуществляется при:

- 1) возникновении побочных действий от первоначально назначенного антибиотика, который по своей переносимости, выраженности или потенциальной опасности требует отмены препарата;
- 2) неэффективности первоначально назначенного антибиотика в течение 2–3 сут от начала терапии;
- 3) получении результатов бактериологического исследования, позволяющего назначить антибиотик со значительно более высокой активностью в отношении выделенного микроорганизма.

Типичные ошибки при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов

Нами обобщены наиболее типичные ошибки при назначении антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов:

- попытка замены приема антибиотиков внутрь средствами, оказывающими только местное воздействие (например, ушные капли при остром среднем отите);
- назначение антибиотиков, неадекватных по спектру антимикробной активности:

пенициллин — малоактивен в отношении *M. catarrhalis*, неактивен в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов *H. influenzae*;

бициллин — не достигает в крови и тканях концентрации, обеспечивающей эрадикацию патогенов; малоактивен в отношении *M. catarrhalis*; неактивен в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов *H. influenzae*;

оксациллин — малоактивен в отношении подавляющего большинства возбудителей воспаления ЛОР-органов;

ампициллин — не достигает необходимой концентрации в крови и тканях при пероральном приеме;

ампиокс — яркий пример нерационального сочетания компонентов препарата, не позволяющего достигнуть реального синергизма действия входящих в состав антибиотиков;

эритромицин — создает низкие тканевые концентрации, не обеспечивающие эрадикации патогенов, в первую очередь *H. influenzae*;

гентамицин — неактивен в отношении пневмококка, ототоксичен в значительной степени;

линкомицин — не действует на *H. influenzae*;

ципрофлоксацин — имеет низкую активность против пневмококка;

сульфаниламиды (ко-тримоксазол) — к ним констатирован высокий уровень резистентности микрофлоры в России;

тетрациклины (доксициклин) — к ним констатирован высокий уровень резистентности микрофлоры в России;

- назначение потенциально токсичных антибиотиков (ко-тримоксазол, линкомицин, хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды);
- введение антибиотиков внутримышечно при наличии возможности их приема внутрь;
- назначение антибиотиков короткими курсами — 3–5 дней (за исключением азитромицина и цефтриаксона при остром среднем отите);
- назначение антибиотиков в низких дозах;
- назначение препаратов с недоказанной эффективностью в отношении конкретной нозологии;
- монотерапия с использованием физиотерапевтических методов, капель, спреев;
- стартовая терапия антибиотиками, относящимися к группе альтернативных препаратов, при отсутствии противопоказаний к применению препаратов первого выбора (например, стартовая терапия макролидами).

Тактика назначения антимикробных препаратов при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов

Тактика выбора антибиотика при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов представлена в таблице. При назначении антибактериальной терапии следует учитывать, что не все антимикробные препараты могут быть эффективно использованы для лечения респираторных инфекций в связи с ростом множественно-резистентных штаммов *S. pneumoniae*, а также *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих β-лактамазу. Ранние фторхинолоны обладают низкой активностью в отношении грамположительных микробов. Роль макролидных антибиотиков снижается в связи с ростом резистентности *S. pneumoniae*. Кроме того, макролиды обладают низкой активностью в отношении *H. influenzae* и не действуют на микробы семейства *Enterobacteriaceae*. Большинство β-лактамных антибиотиков, включая новые цефалоспорины, имеют сниженную активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину, и не действуют на атипичные микроорганизмы. В этой связи актуальным является поиск новых альтернативных антибактериальных средств для лечения инфекций верхних дыхательных путей.

Выбор антибиотика при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов

Нозологическая форма	Этиология	Особые условия	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Местнодействующие средства
Острый впервые выявленный синусит (продолжительность < 4 нед): легкая форма (нормальная температура тела)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Нет предшествующей а/б терапии	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	При непереносимости пенициллинов — азитромицин, кларитромицин	
		Была предшествующая а/б терапия < 30 дней назад или при лечении данного заболевания	Амоксициллин/клавуланат	Цефтриаксон, левофлоксацин, моксифлоксацин	
Острый впервые выявленный синусит (продолжительность < 4 нед): средне-тяжелая форма (субфебрильная температура)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Не получал амоксициллин/клавуланат	Амоксициллин/клавуланат	Цефтриаксон, левофлоксацин, моксифлоксацин	
		Получал амоксициллин/клавуланат (без эффекта)	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Цефтриаксон	
Острый впервые выявленный синусит (продолжительность < 4 нед): тяжелая форма (фебрильная лихорадка)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Не получал амоксициллин/клавуланат или др. антибиотики	Амоксициллин/клавуланат	Цефтриаксон, левофлоксацин, моксифлоксацин	
		Получал амоксициллин/клавуланат (без эффекта)	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Цефтриаксон + метронидазол	
Подострый синусит (продолжительность 4–12 нед)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Без предшествующей а/б терапии	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	При непереносимости пенициллинов — азитромицин, кларитромицин	
		Предшествующая а/б терапия < 30 дней назад или при лечении данного заболевания	Амоксициллин/клавуланат в высокой дозе, цефтриаксон	При непереносимости пенициллинов или если больной получал амоксициллин/клавуланат — левофлоксацин, моксифлоксацин	
Рецидивирующий синусит (4 и более эпизодов в год, каждый не менее 7 дней)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Не получал амоксициллин/клавуланат на данное обострение	Амоксициллин/клавуланат в высокой дозе, цефтриаксон	При непереносимости пенициллинов или если больной получал амоксициллин/клавуланат — левофлоксацин, моксифлоксацин	
		Получал амоксициллин/клавуланат на данное обострение (без эффекта)	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Цефтриаксон + метронидазол	
Постинтубационный синусит в отделении реанимации и интенсивной терапии	<i>S. aureus</i> (в том числе MPSP), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы	При нахождении в стационаре > 48 ч	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим, предпочтительно в комбинации с амикацином	Левофлоксацин, моксифлоксацин; при MPSP ванкомицин, линезолид	
Одонтогенный гайморит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы	Терапия начинается до хирургического вмешательства	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим, в комбинации с амикацином и метронидазолом; тикарциллин/клавуланат в комбинации с амикацином	Имипенем, меропенем в комбинации с амикацином и метронидазолом	

Продолжение таблицы

Нозологическая форма	Этиология	Особые условия	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Местнодействующие средства
Острый средний отит, в том числе на фоне назогастральной интубации длительностью < 48 ч	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Без предшествующей а/б терапии	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим аксетил; при непереносимости пенициллинов азитромицин, кларитромицин	
		Предшествующая а/б терапия < 30 дней назад или при лечении данного заболевания	Амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим аксетил; цефтриаксон; при непереносимости пенициллинов левофлоксацин, моксифлоксацин	
Острый средний отит на фоне назогастральной интубации длительностью > 48 ч (часто протекает на фоне нозокомиальной пневмонии)	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.		Цефтазидим, цефепим, предпочтительно в комбинации с амикацином	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим, имипенем, меропенем, тикарциллин/клавуланат, предпочтительно в комбинации с амикацином	
Хронический средний отит	<i>S. aureus</i> (в том числе MPSP), <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>		Амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим, тикарциллин/клавуланат; при мрса ванкомицин	
Острый мастоидит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>		Амоксициллин/клавуланат	Левофлоксацин, моксифлоксацин, цефтриаксон	
Хронический мастоидит	Комбинация: <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , β-гемолитический стрептококк, анаэробы		Цефтриаксон, цефепим	Левофлоксацин, моксифлоксацин	
Хронический тонзиллит	<i>S. pyogenes</i> (β-гемолитический стрептококк)		Амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим аксетил; при непереносимости пенициллинов – линкомицин	
Эпиглоттит	<i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>		Цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат	Хлорамфеникол, цефуроксим аксетил	
Паратонзиллярный абсцесс	Комбинация: <i>S. pyogenes</i> (β-гемолитический стрептококк), <i>S. aureus</i> (в том числе MPSP), анаэробы		Амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим + метронидазол, левофлоксацин, моксифлоксацин	
Острый диффузный гнойный наружный отит	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы		Ципрофлоксацин	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим, имипенем, меропенем, тикарциллин/клавуланат	Кожная мазь: мупироцин; гентамицин + бетаметазон; капли: полимиксин В + неомицин + дексаметазон, ципрофлоксацин (ушные капли)
Фурункул наружного слухового прохода	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp.		Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат, ванкомицин	Кожная мазь: мупироцин; фузидиевая кислота
Хронический наружный отит	При себорейном дерматите				Кожная мазь: гентамицин + бетаметазон; капли: полимиксин В + неомицин + дексаметазон

Окончание таблицы

Нозологическая форма	Этиология	Особые условия	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Местнодействующие средства
Злокачественный наружный отит	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp.		Цефтазидим, цефоперазон, цефепим, предпочтительно в комбинации с амикацином	Ципрофлоксацин, имипенем, меропенем, азлоциллин, предпочтительно в комбинации с амикацином	
Санация носителей <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> (в том числе MPSA)	He MPSA	Феноксиметилпенициллин	Ванкомицин при непереносимости пенициллинов	Назальная мазь: мупироцин, фузидиевая кислота
		MPSA	Оксациллин	Ванкомицин при непереносимости пенициллинов	Назальная мазь: мупироцин, фузидиевая кислота
Бактериальный фарингит	<i>S. pyogenes</i> (β-гемолитический стрептококк), <i>S. pneumoniae</i> , менингококк		Феноксиметилпенициллин, цефуроксим аксетил	Амоксициллин/клавуланат, при непереносимости пенициллинов азитромицин, кларитромицин	Хлоргексидин, мирамистин

Примечание. А/б терапия — антибактериальная терапия; MPSA — метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*.

Определенные перспективы лечения внебольничных респираторных инфекций связаны с появлением в последние годы фторхинолонов III–IV поколений, которые характеризуются более высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*. Первым препаратом этой группы был левофлоксацин, который превосходил по активности против пневмококка и атипичных возбудителей предыдущие фторхинолоны, в связи с чем данное поколение получило название «респираторные» или «антипневмококковые» фторхинолоны. Эти препараты обладают повышенной активностью против пневмококков, гемофильной палочки, стрептококков и стафилококков, сопоставимы с ципрофлоксацином по активности против *Enterobacteriaceae* [1].

Подобно другим фторхинолонам моксифлоксацин проявляет бактерицидную активность путем связывания и ингибирования бактериальных топоизомераз — топоизомеразы II (гиразы) и топоизомеразы IV. Ингибирование топоизомераз приводит к гибели бактериальной клетки. Топоизомераза II является мишенью моксифлоксацина у грамотрицательных бактерий, у грамположительных бактерий препарат ингибирует обе топоизомеразы. Таким образом, действие моксифлоксацина на 2 мишени в грамположительных клетках отличает его от многих фторхинолонов, действующих только на одну мишень. В этой связи при применении моксифлоксацина вероятность развития резистентности у грамположительных микроорганизмов ниже, чем при применении других фторхинолонов, и может быть преодолена увеличением дозы введения [2].

Новые фторхинолоны характеризуются улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. Их биодоступность при при-

еме внутрь близка к 100 %, режим дозирования — 1 раз в сутки — делает указанные препараты чрезвычайно удобными для амбулаторного применения [3].

Первым препаратом нового поколения фторхинолонов был спарфлоксацин. Однако его применение было лимитировано побочными эффектами (фототоксичность, удлинение интервала QT). Кроме того, в настоящее время стали доступными в клинике другие препараты, превосходящие спарфлоксацин по уровню активности. К таким препаратам относятся несколько соединений, находящихся на разных фазах клинических исследований: моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин. Некоторые из них (темафлоксацин, тровафлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин) также уже потеряны вследствие возможности развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций [1].

Моксифлоксацин в июне 2000 г. был разрешен к клиническому применению в Российской Федерации под торговой маркой Авелокс® для лечения острого бактериального синусита. Переносимость моксифлоксацина хорошая; побочные эффекты встречаются с такой же частотой, как и при использовании ранних фторхинолонов.

Преимущества моксифлоксацина перед ранними фторхинолонами:

- более высокая активность в отношении пневмококков, включая штаммы, резистентные к β-лактамам и другим препаратам (макролидам);
- более высокая активность в отношении стафилококков, в частности резистентных к метициллину (оксациллину) *S. aureus*;
- более высокая активность в отношении других грамположительных кокков;

- более высокая активность в отношении анаэробов;
- более высокая активность в отношении атипичных бактерий с внутриклеточной локализацией;
- активность в отношении штаммов, резистентных к ципрофлоксацину и офлоксацину, включая стафилококки, пневмококки и *Enterobacteriaceae*.

Результаты клинического изучения моксифлоксацина свидетельствуют о его высокой клинической и бактериологической эффективности при лечении больных с инфекциями верхних дыхательных путей — острым синуситом, острым отитом, ангиной (острым тонзиллофарингитом). В контролируемых сравнительных исследованиях моксифлоксацин показал по меньшей мере равную эффективность с амоксициллином, ко-амоксиклавом, цефуросим аксетилом и кларитромицином при лечении больных с инфекциями ЛОР-органов [3–8].

Другим важным преимуществом фторхинолонов является их высокая биодоступность при приеме внутрь. Так, моксифлоксацин применяется один раз в сутки, что является важным достоинством для использования в амбулаторных условиях. Благодаря на-

личию различных форм приема и отсутствию существенных различий между фармакокинетическими параметрами моксифлоксацина при в/в и пероральном введении становится возможным применение препарата в стационаре для ступенчатой терапии с ранним переходом на прием препарата внутрь. Этот метод имеет несомненные социальные и экономические преимущества. Следовательно, антимикробные и фармакокинетические свойства моксифлоксацина позволяют его рекомендовать для лечения бактериального воспаления ЛОР-органов [4].

Заключение

Таким образом, моксифлоксацин является высокоэффективным и перспективным препаратом для лечения бактериального воспаления ЛОР-органов — острых форм синусита, отита, эпиглоттита, ларингита, вульгарной ангины и трахеита. Достоинством фторхинолонов, учитывая их широкий антимикробный спектр, является возможность эффективной эмпирической терапии при любых формах бактериального воспаления ЛОР-органов до постановки микробиологического диагноза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Quintiliani R., Owens R.Jr., Grant E. Clinical role of fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1999;8(Suppl 1):S28–41.
2. Klossek J.M., Siegert R., Nikolaidis P. et al. Sinusitis Study Group. Comparison of the efficacy and safety of moxifloxacin and trovafloxacin for the treatment of acute, bacterial maxillary sinusitis in adults. *J Laryngol Otol* 2003;117(1):43–51.
3. Hampel B. Clinical needs in the millennium — rhinosinusitis — the role of moxifloxacin. In: Mandell L., ed. *Proceedings of the First International Moxifloxacin Symposium*. Berlin: Springer-Verlag, 1999:174–7.
4. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Лечащий врач* 2003;(8):1–8.
5. Burke T., Villanueva C., Mariano H.Jr. et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther* 1999;21(10):1664–77.
6. Schedletzky H., Wiedemann B., Heisig P. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl B):31–7.
7. Krasemann C., Meyer J., Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 1):S51–63.
8. Siegert R., Gehanno P., Nikolaidis P. et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med* 2000;94(4):337–44.