Возможности применения топических антибиотиков в клинической практике

Профессор М.С. Савенкова[1,2]

[1] ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
[2] ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ
Ежегодно острые респираторные заболевания занимают первое место среди других причин обращения за медицинской помощью. Заболевания верхних и нижних дыхательных путей, а также ЛОР-органов входят в число наиболее распространенных заболеваний, для лечения которых применяются антибиотики. В случаях нетяжелого течения заболевания целесообразно назначение топических антибиотиков ингаляционно. К таким препаратам относится Флуимуцил®-антибиотик ИТ — комбинация ацетилцистеина и антибиотика широкого спектра действия тиамфеникола. Эффективность действующего вещества Флуимуцила — ацетилцистеина связана с химическим строением молекулы. Содержащаяся в ацетилцистеине сульфгидрильная группа может «разрывать» дисульфидные связи, которые соединяют молекулы белков — мукопротеинов, находящихся в слизи, понижая вязкость мокроты. В данной статье представлен обзор литературных данных, касающихся применения на практике Флуимуцил-антибиотика ИТ, в т. ч. у детей. Определены микробный спектр действия препарата, основные показания к его применению, противопоказания, побочные явления. Препарат обладает широким микробным спектром действия, включая грамотрицательных, грамположительных возбудителей, а также внутриклеточных патогенов. Основные заболевания, при которых применяется данный препарат, — острые и хронические заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов, гнойные осложнения. В статье описана клиническая ситуация, в которой применялся Флуимуцил®-антибиотик ИТ.
Ключевые слова: *острые респираторные заболевания, антибиотики, топические антибиотики, антибиотикорезистентность, ацетилцистеин, тиамфеникол, Флуимуцил-антибиотик ИТ.*
Для цитирования: *Савенкова М.С. Возможности применения топических антибиотиков в клинической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 30–33.*

ABSTRACT
Possibility of using topical antibiotics in clinical practice
M.S. Savenkova[1,2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
[2] Voyno-Yasenetsky Centre for Applied Research in Special Medical Care for Children, Moscow

Every year, acute respiratory diseases rank first among other medical care encounters. Diseases of upper and lower respiratory tract, as well as ENT-organs, are among the most common for which antibiotics are used. In cases of the non-severe disease, it is advisable to administer topical antibiotics (pulmonary). Such drugs include Fluimucil®-antibiotic IT. The effectiveness of the Fluimucil active substance — acetylcysteine — is associated with the chemical structure of the molecule. The sulfhydryl group contained in acetylcysteine can "break" disulfide bonds that connect protein molecules — mucoproteins, which are in mucus, lowering the viscosity of sputum. This article provides an overview of the literature data on the use of Fluimucil®-antibiotic IT in practice, including children. Here microbial spectrum of the drug effect, main indications for its use, contraindications, side effects are determined. The drug has a broad microbial spectrum of action, including gram-negative, gram-positive pathogens, as well as intracellular pathogens. The main diseases for which this drug is used — acute and chronic diseases of the respiratory tract and ENT-organs, suppurative complications. The article describes the clinical situation of the use of Fluimucil®-antibiotic IT.
Key words: *acute respiratory diseases, antibiotics, topical antibiotics, antibiotic resistance, acetylcysteine, thiamphenicol, Fluimucil-antibiotic IT.*
For citation: *Savenkova M.S. Possibility of using topical antibiotics in clinical practice // RMJ. Medical Review. 2018. № 10. P. 30–33.*

Введение

Инфекционные заболевания дыхательных путей на сегодняшний день являются одной из самых частых причин обращения к врачу за амбулаторной помощью. Ежегодно острые респираторные заболевания (ОРЗ) (по статистике регистрации и частоте) занимают первое место среди других причин обращения за медицинской помощью. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москве, за январь — июнь 2018 г. ОРЗ были наиболее распространенными. Было зарегистрировано острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа 1 603 182 случая (общее количество), в то же время бактериальных пневмоний было зарегистрировано в 9 раз больше, чем вирусных [1].

Наряду с основными возбудителями ОРВИ, как показало проведенное нами ранее исследование, у часто болеющих детей выявляются также герпесвирусы, внутриклеточные патогены (хламидии, микоплазмы) и бактериальные возбудители: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aerugenosae* (табл. 1) [2]. Ряд бактериальных возбудителей относится к представителям эндогенной условно-патогенной микрофлоры. Однако при определенных условиях — развитии гнойных осложнений, комбинации с другими возбудителями их количество увеличивается в геометрической прогрессии, проявляя токсические свойства вплоть до развития инфекционно-токсического шока или сепсиса.

Сложившая в последние десятилетия клиническая практика свидетельствует о том, что в случае развития инфекций бактериальной этиологии или осложнений, вызванных ими (отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии), при легких и среднетяжелых формах заболеваний обычно практикуется пероральное введение антибиотиков, тогда как в случае более тяжелого течения — парентеральное.

Наиболее распространенные инфекции, при которых назначают антибиотикотерапию [3]:

- акне;
- бронхит;
- конъюнктивит;
- отит;
- венерические заболевания (заболевания, передающиеся половым путем);
- инфекция кожи или мягких тканей;
- стрептококковый фарингит (стрептококковая ангина);
- диарея путешественников;
- инфекция верхних дыхательных путей;
- инфекция мочевыводящих путей.

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей, а также ЛОР-органов входят в число наиболее распространенных заболеваний, по поводу которых приходится назначать антибиотики.

Наиболее часто в клинической практике применяют антибиотики, относящиеся к следующим группам [3]:

- пенициллины;
- тетрациклины;
- цефалоспорины;
- хинолоны;
- линкомицины;
- макролиды;
- сульфаниламиды;
- гликопротеиды;
- аминогликозиды;
- карбапенемы.

Наиболее распространенными в амбулаторной клинической практике у детей являются аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды, а при тяжелых формах — системные антибиотики аминогликозиды и карбапенемы.

Таблица 1. Основные группы возбудителей ОРЗ у детей

Группы возбудителей	Возбудители
Респираторные вирусы	Вирусы гриппа (А, В), вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус человека, риновирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы
Внутри- и внеклеточные возбудители	*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *Pneumocystis spp.*, *Legionella spp.*
Герпесвирусы	Вирус простого герпеса 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, вирус герпеса человека 4 типа (вирус Эпштейна — Барр), вирус герпеса человека 5 типа (цитомегаловирус человека), вирус простого герпеса 6 типа
Представители эндогенной микрофлоры	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Бактериальные возбудители инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта	*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aerugenosa*
Другие возбудители	*M. tuberculosis*

Проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и пути ее решения

В последние годы все чаще обсуждается проблема снижения эффективности антибиотикотерапии при лечении бактериальных инфекций, обусловленного лекарственной устойчивостью.

Среди основных причин антибиотикоустойчивости выделяют следующие:

- нерациональное применение антибиотиков (самолечение, отсутствие показаний, малые дозы);
- длительное лечение антибиотиками (несколькими курсами одновременно);
- недостаточно длительные курсы антибиотикотерапии.

Скорость развития антибиотикорезистентности зависит от вида антибиотика, самого микроорганизма, к которому целесообразно определять чувствительность в клинической практике. Борьба с антибиотикоустойчивостью важна и сложна на сегодняшний день. Как показал анализ историй болезни госпитальных больных, тактика ведения была следующей: врачи либо увеличивали дозы антибиотиков, либо комбинировали их друг с другом или с другими лекарственными препаратами, воздействуя на разные участки микробной клетки. В этой ситуации важно учитывать механизм взаимодействия антибиотиков. Не рекомендуется применять антибиотики с антагонистическим механизмом действия.

В связи с ростом устойчивости к антибиотикам, которые часто применяются на практике, возрастает интерес к препаратам, давно применявшимся, в надежде на то, что вновь появится чувствительность к ним.

Возможности топического применения антибиотиков ингаляционно

В случаях нетяжелого (в качестве монотерапии) и среднетяжелого течения заболевания (возможно, вместе с системными антибиотиками) целесообразно назначение топических антибиотиков ингаляционно. К таким препаратам относится **Флуимуцил®-антибиотик ИТ** — комбинация ацетилцистеина и антибиотика широкого спектра действия тиамфеникола. Флуимуцил®-антибиотик ИТ — это единственный антибактериальный препарат для ингаляционного применения, который имеет широкий спектр показаний.

Тиамфеникол — это антибиотик синтетического происхождения, представляющий группу амфениколов, которые применяют парентерально и местно — ингаляционно. Тиамфеникол — препарат из группы фениколов, является синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомицетина). Тиамфеникол отличает-

ся от хлорамфеникола большей эффективностью антибактериального действия, он менее гепато- и миелотоксичен.

Эффективность действующего вещества ацетилцистеина, который входит в состав Флуимуцила антибиотика связана с химическим строением молекулы. Содержащаяся в ацетилцистеине сульфгидрильная группа может «разрывать» дисульфидные связи, которые соединяют молекулы белков — мукопротеинов, находящихся в слизи, понижая вязкость мокроты. Помимо этого, препарат стимулирует секрецию бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов и усиливает двигательную активность ресничек дыхательного эпителия. N-ацетилцистеин обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами при ряде вирусных и бактериальных инфекций.

Известно, что ряд бактерий, таких как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, могут образовывать биопленки, которые связаны с хроническим течением, персистирующим воспалением слизистой. В этой связи немаловажное значение имеет воздействие N-ацетилцистеина на биопленки [4].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*S. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *S. pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *B. pertussis*, *Y. pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*). Механизм действия триамфеникола бактерицидный (подавляет синтез пептогликанов клеточной стенки).

Стабильность соединения муколитика и антибиотика обеспечивает длительный эффект ингаляционного препарата. Муколитик препятствует разрушению нестойкого антибиотика. Мельчайшие дисперсные частицы действующего вещества, образующиеся благодаря современным небулайзерам, оседают не только на задней стенке глотки — они способны проникать в нижние отделы дыхательных путей.

Согласно инструкции, Флуимуцил®-антибиотик ИТ применяется при различных заболеваниях дыхательных путей, таких как:

- поражение ЛОР-органов и верхних дыхательных путей (синуситы, отиты, ларинготрахеиты);
- заболевания нижних отделов дыхательной системы (бронхиты, абсцесс легкого, пневмония, бронхоэктазы, муковисцидоз, эмфизема, коклюш, бронхиолит);
- лечение и профилактика осложнений инфекционного и обструктивного характера после трахеостомии, торакальных оперативных вмешательств (ателектаз, бронхопневмония);
- подготовка к проведению аспирации бронхиального отделяемого и к бронхоскопии;
- в целях улучшения дренажа при сопутствующих легочных инфекциях (в т. ч. при туберкулезе, наличии кавернозных очагов).

Ингаляционная терапия в настоящее время широко используется в детском возрасте для лечения различных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Ингаляции Флуимуцил-антибиотика ИТ — в отличие от системного введения антибиотика — отличаются безболезненностью, а также повышенной концентрацией лекарственного вещества непосредственно в очаге микробного поражения. При ингаляционном пути введения практически полностью исключается побочный эффект — влияние на желудочно-кишечный тракт ацетилцистеина.

Ингаляции с Флуимуцилом — антибиотиком в последние годы применялись в качестве предоперационной подготовки при операциях на легких, при травмах, подготовке к ларинго- и бронхоскопии.

Флуимуцил®-антибиотик ИТ применяется в оториноларингологии при фарингитах, отитах, ларингитах, риносинуситах, аденоидитах.

Проведенные ранее экспериментальные исследования в этой области позволили подтвердить начатые клинические работы. Так, в проведенном Drago et al. (2000) эксперименте на инфицированных *H. influenzae* морских свинках, получавших лечение цефтриаксоном, амоксициллином клавуланатом, кларитромицином или тиамфеникола глицинат N-ацетилцистеинатом (ТГА), было установлено, что бактериальная активность протестированных антибиотиков была сопоставима, однако содержание бактерий в легких у животных из группы ТГА было значительно ниже. Кроме того, некоторые фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ТГА способствовали разрешению инфекционного процесса [5].

Эффективность Флуимуцил-антибиотика ИТ у взрослого контингента была изучена в группах больных с острым и хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью, муковисцидозом [6–8].

В Италии в 2009 г. было выполнено довольно оригинальное и спорное (поскольку применение гормонов способствует развитию бактериальных осложнений и грибковой флоры) исследование, целью которого было изучение эффективности Флуимуцил-антибиотика ИТ и беклометазона у детей в качестве предоперационной подготовки перед тонзиллэктомией и аденоидэктомией. В исследование были включены 204 ребенка в возрасте от 1 до 12 лет с хроническим аденотонзиллитом. Препараты вводили в виде аэрозоля в течение 10 дней в месяц (6 мес.). В контрольной группе пациенты не получали лечения. Аэрозольное лечение препаратами Флуимуцил®-антибиотик ИТ + беклометазон сумело предотвратить или отсрочить хирургическое вмешательство у значительного количества больных [9].

В педиатрии и оториноларингологии в последние годы активно применяется комбинированная терапия (муколитик + антибиотик). В клиническом исследовании по оценке эффективности Флуимуцил-антибиотика ИТ у детей с острым бронхитом при его введении через небулайзер было установлено значительное уменьшение симптомов интоксикации, а также улучшение характеристики кашля [10].

В другом исследовании, проведенном под руководством профессора Н.А. Геппе и соавт. (2017), изучали применение ТГА при остром бронхите у детей. В исследование включили пациентов, у которых на 5–6-й дни болезни не отмечалось улучшения состояния на фоне симптоматической терапии, или пациентов с признаками бактериальной инфекции. Авторы установили высокую клиническую эффективность ТГА при лечении острых бактериальных инфекций в режиме ингаляционной терапии. На фоне лечения препаратом на 5-й день лечения у 84% детей основной группы, получавших ТГА, отмечена положительная динамика: уменьшение частоты и улучшение отхождения мокроты по сравнению с исходными показателями, тогда как у пациентов контрольной группы, получавших системный антибактериальный препарат из группы

макролидов и N-ацетилцистеин перорально, положительная динамика была существенно менее выраженной. В заключение рекомендовано широкое назначение препарата ТГА в качестве альтернативной терапии системным антибиотикам [11].

Следует остановиться еще на одном важном и интересном аспекте лечения ТГА — его влиянии на заболевания верхних и нижних дыхательных путей, обусловленные одними из самых распространенных возбудителей — внутриклеточными патогенами *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Педиатрам хорошо известно, что лечение внутриклеточных инфекций обычно проводится макролидами. В разных странах, не считая России, имеется определенная озабоченность относительно роста резистентности к данной группе препаратов. Тем не менее следует подчеркнуть, что работ по лечению Флуимуцил-антибиотиком ИТ немного, однако перспективы есть [12].

Флуимуцил®-антибиотик ИТ рекомендуется использовать следующим образом: во флакон с лиофилизатом вводят 4 мл воды для инъекций. Детям вне зависимости от возраста назначается 125 мг (1 мл) препарата 1–2 р./сут, взрослым — 250 мг (2 мл) — 1–2 р./сут.

К числу неблагоприятных событий, которые могут возникать после ингаляции ТГА, относятся рефлекторный кашель, местное раздражение верхних дыхательных путей, стоматит, ринит, сонливость. В случае возникновения бронхоспазма рекомендуется назначение бронходилятаторов. Флуимуцил®-антибиотик ИТ — достаточно безопасный препарат, он противопоказан лишь при имеющейся индивидуальной чувствительности. Ингаляции с флуимуцилом не следует проводить при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При назначении препарата беременным женщинам всегда следует взвешивать соотношения риска и предполагаемой пользы.

Препарат противопоказан при заболеваниях с изменением формулы крови: лейкопении, анемии, тромбоцитопении. В связи с этим при длительном лечении Флуимуцил-антибиотиком ИТ следует определять общий уровень лейкоцитов и тромбоцитов. Флуимуцил®-антибиотик ИТ может одновременно назначаться с антибактериальными препаратами, муколитиками. Однако эффективность лечения может быть снижена в случае назначения одновременно с ТГА группы аминопенициллинов, амфотеррицина В из-за реакции с ацетилцистеином, входящим в этот препарат.

Заключение

Таким образом, представленный материал со всей очевидностью продемонстрировал перспективы применения Флуимуцил-антибиотика ИТ в разных областях у детей и взрослых. В Западной Европе и России накапливается интересный опыт применения данного препарата при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей. Особенно хотелось бы отметить широкий микробный спектр действия, включая грамотрицательных, грамположительных возбудителей, а также внутриклеточных патогенов. Тем не менее в будущем предстоит решить ряд вопросов, касающихся продолжительности лечения, возможности применения препарата у детей раннего возраста и др.

В заключение представляем следующую клиническую ситуацию, которая довольно часто встречается в нашей практике.

Клиническое наблюдение

Девочка Милана В., 3 года 3 мес., из двойни. Мама обратилась за медицинской помощью с жалобами на длительный кашель (более 2 мес.) после перенесенного бронхита. В этот период аналогичные клинические симптомы отмечались у брата-близнеца. Мама перенесла правостороннюю пневмонию, осложненную плевритом. По месту жительства дети получали джозамицин внутрь и будесонид в ингаляциях последние 5 дней, однако улучшения не отмечалось.

При осмотре у девочки справа ослабление дыхания, сухие свистящие хрипы, рассеянные, влажные, с двух сторон, кашель влажный, навязчивый, иногда болезненный. По задней стенке глотки — мутная серая мокрота, необильная. Лимфоузлы небольших размеров — до 0,5 см, множественные. На теле — сыпь (мелкопятнистая, необильная), напоминающая аллергическую. Рентгенологических изменений, кроме усиления бронхолегочного рисунка, выявлено не было. В общем анализе крови выраженных изменений также не выявили. По окончании осмотра был поставлен диагноз по МКБ-10: J20.0 Острый обструктивный бронхит.

Рекомендовано комплексное обследование, включавшее исследование крови на герпесвирусы, внутриклеточные патогены, коклюш, вирусы респираторной группы иммуноферментным методом, а также антистрептолизин О, общий IgE; мазки из зева (посев микробиологический), а также мазки из носа и зева (РНК/ДНК) вирусов респираторной группы методом полимеразной цепной реакции.

По результатам комплексного обследования были выявлены следующие возбудители: РС-вирусная и микоплазменная (*M. pneumoniae*) инфекция, острая форма. В посевах из зева — *Streptococcus salivarius* 10^6 КОЕ/мл.

Таким образом, причиной длительного кашля была смешанная вирусно-бактериальная инфекция, протекающая с обструкцией бронхов и дисбиозом зева. В этой связи для предупреждения развития пневмонии и с учетом смешанного характера микрофлоры были назначены Флуимуцил®-антибиотик ИТ по 125 мг 2 р./сут в течение 7 дней ингаляционно, а также иммуномодулирующий препарат и пробиотик. Лечение одновременно было назначено девочке и ее брату. На фоне данной терапии уже на 3-й день лечения, со слов мамы, отмечена положительная динамика, исчезла болезненность при кашле и улучшилось отхождение мокроты. Дети стали более активными, появился аппетит. К 7-му дню лечения кашель у детей практически исчез.

Таким образом, правильный выбор препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ в комплексном лечении у детей с длительным кашлем, обусловленным смешанной микрофлорой, привел к положительному результату лечения.

Литература

1. Итоги эпидсезона по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям 2017/2018 в г. Москве. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. Документ зарегистрирован № И-17-360/8 от 25.07.2018 Фомкина Н.Н. (Управление Роспотребнадзора по г. Москве) [Itogi epidsezona po grippu i ostrym respiratornym virusnym infektsiyam 2017/2018 v g. Moskve. Upravleniye Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Moskve. Dokument zaregistrirovan № I-17-360 / 8 ot 25.07.2018 Fomkina N.N. (Upravleniye Rospotrebnadzora po g. Moskve) (in Russian)].

2. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов // Лечащий врач. 2011. № 3. С. 1–8 [Savenkova M.S. Mnogolikaya ostraya respiratornaya infekciya: ot osnovnyh vozbuditelej k vyboru preparatov // Lechashchij vrach. 2011. № 3. S. 1–8 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru