

# Особенности патогенетической антибактериальной терапии ЛОР-органов в современных условиях

С.А. Еремин, профессор В.В. Дворянчиков, профессор С.В. Рязанцев, С.С. Павлова, С.И. Ситников

ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания ЛОР-органов являются наиболее распространенными заболеваниями в мире. В большинстве наблюдений первично имеет место вирусная инфекция, провоцирующая патологию. Однако, несмотря на склонность к саморазрешению и отсутствие необходимости применения антибиотиков, последние широко используются в терапии ЛОР-органов. В статье обобщены данные современной российской и зарубежной литературы об имеющихся возможностях антимикробной терапии верхних дыхательных путей и уха, а также ее эффективности. Заострено внимание на проблеме растущей антибиотикорезистентности, методах рационального использования антибактериальных препаратов на современном этапе, а также аспектах, мешающих назначить верное лечение. Показано, что комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой является эффективной в терапии инфекций, вызванных не только монокультурами вирулентных бактериальных штаммов, но и их ассоциациями, что особенно важно в лечении хронических заболеваний и их профилактике. В условиях роста антибиотикорезистентности к пенициллину, группе  $\beta$ -лактамов антибиотиков и макролидам комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой сохраняет один из самых высоких показателей эффективности, значимо не изменившийся с течением времени.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, антибиотикорезистентность, бактериальные агенты, антибактериальные препараты системного действия, амоксициллин, клавулановая кислота.

**Для цитирования:** Еремин С.А., Дворянчиков В.В., Рязанцев С.В. и др. Особенности патогенетической антибактериальной терапии ЛОР-органов в современных условиях. РМЖ. 2023;1:32–37.

## ABSTRACT

Patterns of pathogenetic antibacterial therapy concerning ENT organs in modern conditions

S.A. Eremin, V.V. Dvorianchikov, S.V. Ryazantsev, S.S. Pavlova, S.I. Sitnikov

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St.-Petersburg

Inflammatory diseases of the ENT organs are the most common diseases in the world. In most cases, there is a primary viral infection that provokes pathology. However, despite the tendency to self-resolution and the absence of the need in antibiotics, the latter are widely used in the therapy of ENT organs. The article summarizes the data of modern Russian and foreign literature on the available possibilities in antimicrobial therapy of the upper respiratory tract and ear, as well as its efficacy. Attention is focused on the problem of the antibiotic resistance increase, methods of rational use concerning antibacterial drugs at the present stage, as well as aspects that prevent the correct treatment from being prescribed. It has been shown that the combination of amoxicillin with clavulanic acid is effective in the treatment of infections caused not only by monocultures of virulent bacterial strains, but also by their associations, which is especially important in the treatment of chronic diseases and their prevention. In conditions of increasing antibiotic resistance to penicillin, the group of beta-lactam antibiotics and macrolides, the combination of amoxicillin with clavulanic acid retains one of the highest efficiency indicators, which has not significantly changed over time.

**Keywords:** upper respiratory tract infections, antibiotic resistance, bacterial agents, systemic antibacterial drugs, amoxicillin, clavulanic acid.

**For citation:** Eremin S.A., Dvorianchikov V.V., Ryazantsev S.V. et al. Patterns of pathogenetic antibacterial therapy concerning ENT organs in modern conditions. RMJ. 2023;1:32–37.

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания ЛОР-органов являются наиболее распространенными заболеваниями в мире. Только в Российской Федерации регистрируется более 10 млн случаев острых риносинуситов в год, а в США — более 31 млн [1]. В США также насчитывают почти 12 млн обращений к врачу за оказанием медицинской помощи при остром фарингите [2–4]. В большинстве наблюдений первично имеет место вирусная инфекция, провоцирующая заболевание. Однако, несмотря на склонность к саморазрешению и отсутствие необходимости применения антибиотикотерапии, последняя имеет широкое распро-

странение в терапии ЛОР-органов. Так, на амбулаторном этапе лечения острого тонзиллофарингита только 23% назначений антибактериальной терапии соответствует имеющимся клиническим рекомендациям, тогда как такую терапию получают от 40 до 86% пациентов с этим диагнозом [5–7].

Подобная практика сформировалась вследствие того, что не всегда удается быстро и точно разделить заболевания вирусной и бактериальной этиологии. Сохраняется вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции, а контаминация вирусного и бактериального агентов быстро приводит к главенствующей роли бактериального агента

в дальнейшем течении заболевания. Именно с бактериальной инфекцией ЛОР-органов ассоциируют возникновение осложнений и появление очага хронической инфекции [8, 9]. В связи с этим применение антибактериальной терапии широко распространено во всем мире, а выбор эффективного и безопасного препарата становится особенно актуальным с ростом их числа.

## ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Согласно принципам выбора антибактериального препарата, на первом этапе необходимо определить этиологический фактор патологического процесса. Однако наиболее часто врач не имеет точных данных о составе микрофлоры у конкретного пациента, и терапия назначается еще до точного установления возбудителей заболевания [10]. Наличие экспресс-тестов для диагностики некоторых патологических возбудителей, например  $\beta$ -гемолитического стрептококка при тонзиллите и фарингите, является хорошей возможностью наиболее точно определить подбор терапии, но не просто не исключает ее назначения, а подчеркивает ее необходимость в случае выявления искомого патогена. Так, при остром стрептококковом тонзиллите и остром стрептококковом фарингите назначение антибактериальной терапии является обязательным в связи с высоким риском развития осложнений этой инфекции: паратонзиллярного и ретрофарингеального абсцессов, гнойного шейного лимфаденита, стрептококк-ассоциированных заболеваний (острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит) [11].

Помощь врачу в подборе терапии может оказать информация о наиболее частых возбудителях заболевания в зависимости от его локализации<sup>1</sup> (табл. 1) [12, 13].

Несмотря на то, что одними из наиболее часто встречающихся патогенов, вызывающих заболевания ЛОР-органов, являются кокковые бактерии, их определяющее значение в заболевании меняется в зависимости от локализации воспалительного процесса. Большую роль могут играть другие бактериальные штаммы или микробные ассоциации.

**Фарингиты** могут вызываться большим числом бактериальных агентов и их комбинациями, преимущественно кокковой флорой, при этом наиболее частым возбудителем бактериальной инфекции выступает *S. pyogenes*, который выявляется у 15% пациентов с воспалительными заболеваниями глотки [12, 14]. Помимо распространенной кокковой флоры (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) встречаются *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *Y. enterocolitica*. Кроме вышперечисленных микроорганизмов тонзиллофарингиты могут вызываться микоплазменной (*M. pneumoniae*) или хламидийной (*C. pneumoniae*) инфекцией, которые чаще встречаются у детей до 2 лет [12].

При **остром риносинусите** также превалирует кокковая флора (см. табл. 1), но важная роль в последнее время отводится *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые в общей сложности составляют около 70–75% всех штаммов, полученных при пункции околоносовых пазух [12–14]. Реже встречаются грамотрицательные и грамположительные палочки, *P. aeruginosa*, *Proteus spp.* [13, 15].

В свою очередь, ведущее этиологическое значение при **хронических синуситах** имеют три условно-патогенных для полости носа микроорганизма — *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* [12, 16, 17].

Среди возбудителей **наружного отита** превалируют штаммы стафилококка (*S. aureus*, *S. epidermidis* и др.), являющиеся сапрофитами для кожи человека [15, 18]. Важно отметить, что увеличение численности этих микроорганизмов характерно и для других заболеваний кожи, например для атопического дерматита, при котором *S. aureus* продуцирует стафилококковый энтеротоксин В, который, действуя как антиген, обуславливает воспалительную реакцию, вызывая неконтролируемую активацию лимфоцитов и макрофагов [18, 19].

Важную роль в развитии бактериального **острого среднего отита** отводят кокковой флоре — *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Следует помнить, что острый отит является одним из наиболее частых осложнений респираторной инфекции в детском возрасте. Острые воспалительные явления со стороны среднего уха могут возникнуть у 20% детей, болеющих респираторно-вирусной инфекцией. При этом, как осложнение респираторной инфекции, отит требует особого

Таблица 1. Наиболее часто встречаемые штаммы — возбудители заболеваний ЛОР-органов

Заболевание	Грамположительные аэробы	Грамотрицательные аэробы	Анаэробы	Прочие
Острый риносинусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ФА)	-	-
Хронический риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	<i>H. influenzae</i> (ФА), <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> (ФА)	-	-
Острый тонзиллофарингит	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>H. influenzae</i> (ФА), <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> (ФА)	-	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Острый отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> (ФА)	-	-
Хронический отит	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. pyogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> (ФА), <i>Peptostreptococcus</i> (ФА), <i>Clostridium spp.</i> (ФА), <i>P. aeruginosa</i> (ФА)	<i>Bacteroides</i>	-

Примечание. ФА — факультативные анаэробы.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Острый средний отит. М., 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2) (дата обращения: 12.10.2022).

внимания и, зачастую, назначения антибактериальной терапии<sup>2</sup> [12].

**Хронический гнойный средний отит** несколько отличается по составу представителей микрофлоры от острого отита. Основное значение придается сочетанию микроорганизмов. Наиболее часто инфекционные агенты представлены аэробной микрофлорой как кокковой природы (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*) так и грамотрицательными палочками (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*). Иногда встречаются и анаэробы — *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, в частности при холестеатомных процессах, где в толще матрикса холестеатомы создаются благоприятные условия для их развития без доступа кислорода [12]. В исследовании [15] установлено, что микробиологический пейзаж возбудителей хронического среднего отита в Поволжье примерно в равной степени представлен как монокультурой микроорганизмов, так и их ассоциацией (52,4 и 47,6% соответственно). В составе высевных микробных ассоциаций преобладали кокковые грамположительные бактерии, в том числе и сапрофитные формы стафилококка (*S. epidermidis*, *S. xylosus*). Реже высевались ассоциации патогенного стрептококка с синегнойной палочкой и сапрофитными формами стафилококка (*S. epidermidis*), золотистого стафилококка и синегнойной палочки, синегнойной палочки и протея, анаэробная флора (*Clostridium spp.*). Изучение клинических особенностей течения заболеваний в зависимости от выделенной микрофлоры показало, что наиболее тяжелые формы хронического гнойного среднего отита были вызваны протеем и ассоциацией коринобактерии со стафилококком [13, 15].

При этом в зависимости от пораженной структуры в значительной степени могут отличаться не только схемы лечения, но и формы лекарственных препаратов. Однако общими в схемах лечения бактериальных инфекций ЛОР-органов являются антибактериальные препараты системного действия, при назначении которых следует учитывать основные виды возбудителей [12].

Наиболее частыми возбудителями инфекций у человека среди представителей микробиома, обитающего в верхних дыхательных путях, являются *H. influenzae*, *S. pyogenes* и *M. catarrhalis*. Присутствие данных микроорганизмов может обнаруживаться и при бессимптомном носительстве, и при развитии риносинусита, тонзиллофарингита, среднего отита.

*Haemophilus influenzae* является грамотрицательной бактерией, колонизирующей верхние дыхательные пути. При этом носительство *H. influenzae* среди детей разного возраста в России составляет 35–78%. Существуют различные типы микроорганизма, но самым инвазивным считается тип b. Этот микроорганизм имеет капсулу — основной фактор патогенности, так как благодаря ей микроорганизм способен эффективно обороняться от фагоцитоза и активации системы комплемента, тем самым обеспечивая свою выживаемость. *H. influenzae* способны к образованию биопленок, которые обеспечивают выживание целых колоний, а не только отдельных микроорганизмов, тем самым активнее противодействуя факторам иммунитета. При всем вышесказанном гемофилы, в том числе и типа b, являются компонентами нормальной микрофлоры носоглотки. После рождения носоглотка колонизируется бескапсульными *H. influenzae*, и далеко не всегда эта колонизация ведет

к развитию заболеваний, однако у детей младшего возраста (до 2 лет) может часто выступать в роли патогена, приводящего к тяжелому течению заболевания [16, 20]. Имеются данные, что до 40% осложнений в виде менингита у детей в возрасте до 5 лет на территории Российской Федерации вызваны *H. influenzae* типа b. При этом в случае развития менингита летальность может достигать 5–10%, а развитие тяжелых осложнений констатируют с частотой до 40% [21].

Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам 1676 штаммов *H. influenzae*, выделенных в амбулаторных условиях, выявило, что 41,6% *H. influenzae* продуцировали β-лактамазу. К амоксициллину оказались восприимчивы только 57%, а к цефалоспорином II поколения — от 78% (цефуросим) до 2% микроорганизмов этой группы. При анализе динамики антибиотикорезистентности штаммов *H. influenzae*, выделенных в РФ в 2004–2009 гг. (исследование ПеГАС), в 2008–2012 гг. (CERBERUS) и в 2014–2016 гг. (SOAR), невозможно не отметить негативную тенденцию — увеличение частоты резистентности к незащищенным аминопенициллинам (ампициллину и амоксициллину) с 3 до 19%, преимущественно за счет продукции β-лактамаз [22]. Отдельно проведенные фармакодинамические расчеты показали, что концентрации макролидных антибиотиков, создающиеся в очаге инфекции, недостаточны для надежного подавления *H. influenzae*. Поэтому все чаще высказывается мнение, что *H. influenzae* следует считать природноустойчивыми к антибиотикам группы макролидов [12, 17].

*Streptococcus pyogenes* — грамположительный микроорганизм, содержащий различные антигены, в зависимости от вида которых выделяют разные штаммы. Одним из наиболее часто встречающихся и патогенных для человека является штамм, содержащий антиген группы А Лансфилда, его часто называют стрептококком группы А. *S. pyogenes* отвечает за различные приобретенные заболевания и, вероятно, является одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике бактериальных возбудителей [23]. Несмотря на широкое использование пенициллина и других β-лактамных антибиотиков, *S. pyogenes* остается чувствительным к этим препаратам [10]. Однако с течением времени у микроорганизма выработались механизмы устойчивости к таким препаратам, как тетрациклины, хлорамфеникол, сульфаниламиды и триметоприм. Появились сообщения об устойчивости к эритромицину. В связи с этим пенициллин и другие β-лактамные антибиотики остаются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *S. pyogenes*, а макролидные антибиотики рекомендованы лишь в качестве альтернативного лечения [5, 24]. Несмотря на то, что β-гемолитический стрептококк группы А сохраняет высокую чувствительность к β-лактамным антибиотикам, в случае рецидивирующего течения рекомендуется использовать сочетание амоксициллина с клавулановой кислотой [24].

*Moraxella catarrhalis* относится к грамотрицательным бактериям и входит в состав нормальной микрофлоры ребенка, тогда как у взрослого встречается редко (в 1–5% случаев) и способствует поддержанию хронической вирусной инфекции [25]. Значимыми факторами патогенности *M. catarrhalis* являются способность к образованию биопленок и высокая адгезивность. Благодаря своей

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Острый средний отит. М., 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2) (дата обращения: 12.10.2022).

адгезивной способности *M. catarrhalis* может содействовать накоплению на поверхности слизистых других, более вирулентных микроорганизмов, образуя тем самым бактериальную ассоциацию, более опасную и устойчивую по сравнению с монокультурой. Причем в клиническом исследовании показано, что у вирулентных штаммов значительно (в 3 раза), по сравнению со штаммами, выделенными у здорового носителя, повышается именно адгезивная способность [26].

При этом наблюдается тенденция к увеличению доли штаммов *M. catarrhalis*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы [17], что обеспечивает их резистентность к ампициллину.

В исследовании 266 штаммов *M. catarrhalis*, проведенном на Урале в 2014–2017 гг., показано, что чувствительность к ампициллину составляет 91,7%. Наибольшую (100%) эффективность показывает комбинация ампициллина и клавулановой кислоты, чуть меньшую (98%) — цефуроксим, офлоксацин, хлорамфеникол, рифампицин, тетрациклин, эритромицин, что соотносится с тенденциями, описываемыми в зарубежной литературе [17].

## К ВОПРОСУ ОБ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Решая вопрос о включении того или иного антибактериального препарата в перечень потенциально эффективных, следует учитывать современные сведения об антибиотикорезистентности, желательные полученные в исходном регионе.

Антибиотикорезистентность на современном этапе лечения занимает значимое место при выборе препарата для лечения. Так, на примере пневмококка можно проследить стремительность развития устойчивых форм патогена и историю пересмотра схем лечения. Наиболее значительные эффекты от применения пенициллина наблюдались среди штаммов *S. pneumoniae* на заре антибиотикотерапии. В 1940-х годах все штаммы *S. pneumoniae* были исключительно чувствительны к пенициллину, даже небольшие дозы пенициллина с концентрацией в крови менее 0,1 мг/л обладали бактерицидным эффектом. Но уже в 1960-х годах появились сообщения о штаммах пневмококков с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину. Минимальная подавляющая концентрация препарата в крови значительно выросла (0,1–0,6 мг/л). А уже в 1970-х годах встречались штаммы, для которых минимальная подавляющая концентрация пенициллина превышала 2 мг/л. К сожалению, штаммы пневмококков, устойчивые к пенициллину, обычно устойчивы и ко многим другим антибиотикам, в первую очередь к  $\beta$ -лактамам, частично устойчивы к препаратам группы макролидов, тетрациклину, котримоксазолу и даже хлорамфениколу. Тем не менее в современной практике сохраняется чувствительность микроорганизма к пенициллинам, особенно при увеличении их дозы, и к цефалоспорином III поколения [27, 28]. Однако устойчивость пневмококков

к пенициллинам и цефалоспорином связана не с действием  $\beta$ -лактамаз, а с механизмом модификации пенициллинсвязывающих белков, происходящим на генетическом уровне микроорганизма, который может иметь тенденцию к передаче. Подобный механизм устойчивости встречается не только у людей, имевших в анамнезе антибактериальную терапию, но и у пациентов, не получавших ее ранее [27, 28]. В России отмечается значимый рост устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину. На текущий момент частота умеренно резистентных к пенициллину штаммов составляет более 30%, а резистентных — почти 9%. Распространение пенициллинорезистентных штаммов способствует снижению чувствительности к парентеральным цефалоспорином. Доля штаммов, умеренно резистентных к III поколению цефалоспоринов (цефтриаксон), составляет около 17,6%, а резистентных — 6,9% [26].

Таким образом, на выбор антибактериального препарата влияют характер распространения вирулентной флоры в зависимости от пораженного отдела, особенности наиболее частых инфекционных агентов, вызывающих заболевания, возможные ассоциации и вероятная антибиотикорезистентность возбудителя.

## АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Лидирующая роль в растущей антибиотикорезистентности флоры определяется продуцированием грамотрицательными бактериями  $\beta$ -лактамазы. Данный фермент разрушает как природные, так и синтетические пенициллины, цефалоспорины. В связи с этим во второй половине XX в. остро встал вопрос создания вещества, способного ингибировать  $\beta$ -лактамазы. В начале 80-х годов прошлого столетия было совершено прорывное открытие — синтезирована клавулановая кислота (клавуланат). В последующем медицинской общественности было представлено первое комбинированное антимикробное средство, содержащее амоксициллин и клавулановую кислоту. Клавулановая кислота обладает родством к  $\beta$ -лактамазам двух молекулярных типов (A и D) и образует с ними стабильные комплексы, что позволяет амоксициллину разрушать микробную клетку, возвращая природную чувствительность микроорганизма к антимикробному средству. Так, например, активность амоксициллина/клавуланата по отношению к *H. influenzae* составила 99,1% [29].

Принципы рационального назначения антимикробных препаратов при инфекции верхних дыхательных путей и уха представлены в таблице 2.

Следует отметить, что возбудитель стрептококкового тонзиллофарингита —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы A — сохраняет 100% чувствительность ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам. В связи с этим при отсутствии

**Таблица 2.** Принципы рационального назначения антимикробных препаратов

Показание	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутрь 500–1000 мг 3 р/сут	Амоксициллин + [клавулановая кислота] внутрь 500/125 мг 3 р/сут или 875/125 мг 2 р/сут, цефуроксим 250–500 мг 2 р/сут, цефиксим 400 мг 1 р/сут, цефдиторен внутрь 400 мг 2 р/сут
Аллергия на $\beta$ -лактамы антибактериальные препараты	Джозамицин 1000 мг 2 р/сут, кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 р/сут, левофлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут, моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 р/сут, клиндамицин внутримышечно 150–450 мг 3 р/сут в течение 7–10 дней	

аллергии на пенициллины лечение острого стрептококкового тонзиллита/фарингита рекомендуют проводить амоксициллином (суточная доза 50 мг/кг, но не более 1000 мг/сут), курс терапии — 10 дней. При рецидивирующем течении стрептококкового тонзиллита/фарингита необходимо использовать амоксициллин/клавуланат в дозе 40 мг/кг/сут (расчет по амоксициллину) для детей до 12 лет, а для детей старше 12 лет или при массе тела 40 кг и больше — по 875 мг/125 г 2 р/сут [26].

Курс терапии острого фарингита/тонзиллита амоксициллином 500 мг 2–3 р/сут у взрослых и 50 мг/кг/сут в 2 приема, но не более 1000 мг/сут внутрь у детей в течение 10 дней. При рецидивирующем течении рекомендовано использовать амоксициллин/клавуланат.

При наличии факторов риска в качестве стартовой эмпирической терапии необходимо назначать сочетание амоксициллина и клавулановой кислоты или препараты группы цефалоспоринов не ниже III поколения.

Факторы риска наличия штамма возбудителя, продуцирующего β-лактамазы (*H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*)<sup>3</sup> [12]:

- ♦ наличие сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический бронхит);
- ♦ иммуносупрессивные состояния;
- ♦ возраст старше 65 лет;
- ♦ неуспешная предшествующая антибактериальная терапия амоксициллином;
- ♦ многолетнее курение;
- ♦ частые ОРВИ у детей;
- ♦ рахит и гипотрофия у детей;
- ♦ онкологические заболевания;
- ♦ иммунодефицит различной этиологии;
- ♦ серповидно-клеточная анемия.

Необходимо помнить, что рациональность терапии обуславливается не только грамотным выбором лекарственного средства, но и его правильным применением, в том числе и оптимально подобранной лекарственной формой. В течение довольно продолжительного времени во врачебной среде считалось, что парентеральные антибактериальные препараты превосходят по своей эффективности препараты для приема внутрь. Однако за последние десятилетия были накоплены данные, позволяющие опровергнуть это утверждение [30].

При выборе лекарственной формы нужно учитывать, что современные пероральные лекарственные формы антибиотиков, такие как диспергируемые (растворимые) таблетки, имеют определенные преимущества перед традиционными лекарственными формами в виде капсул или таблеток, покрытых пленочной оболочкой [31, 32].

Существующие лекарственные формы давно известных препаратов в виде суспензий принципиально отличаются от растворимой формы, так как применение лекарственных средств у взрослых пациентов ограничено необходимостью соблюдения оптимального соотношения «антибиотик — стабилизатор», что не позволяет создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества [33].

Следует отметить, что обширный перечень лекарственных препаратов предназначен не только для взрослой части населения, но и для детей. В связи с этим точное дозирование

лекарственного средства в педиатрической практике имеет очень большое значение. Пероральный путь введения является предпочтительным как для детей (младше 5 лет), так и для пожилых пациентов, поскольку у данных групп пациентов, как правило, имеются проблемы с проглатыванием таблеток или капсул. Дисфагия может быть преодолена с помощью растворения твердых лекарственных форм в воде, молоке или смешивания их с едой перед применением, поэтому диспергируемые таблетки являются наиболее удобной лекарственной формой. Благоприятные органолептические свойства диспергируемой формы позволяют улучшить переносимость антибактериальной терапии, а также повысить комплаентность.

В форме диспергируемых таблеток выпускается российский препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (АО «Фармстандарт») в четырех дозировках, в том числе детских: 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг и 875 мг + 125 мг<sup>4</sup>. Диспергируемые формы амоксициллина/клавуланата реже вызывают нежелательные явления со стороны ЖКТ по сравнению с аналогичным препаратом в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Диспергируемые таблетки удобны тем, что имеют два способа приема: таблетку можно проглотить, запив водой, или принять в виде суспензии после диспергирования в воде. Применение диспергируемых таблеток в педиатрии способствует снижению риска ошибок дозирования по сравнению с жидкими пероральными лекарственными формами [30]. Принимая во внимание все особенности различных форм выпуска пероральных антибиотиков, Всемирная организация здравоохранения при назначении антибиотиков внутрь рекомендует использовать диспергируемые таблетки [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря близкому расположению ЛОР-органов, частичной общности их структуры и наличию прямых связывающих путей инфекции могут поражать не только какой-либо конкретный отдел, но и захватывать сразу несколько или постепенно распространяться на близлежащие. В связи с этим наиболее эффективны препараты с широким спектром антибактериальной активности.

Одним из наиболее эффективных препаратов, воздействующих на все основные виды возбудителей бактериальных инфекций ЛОР-органов, является амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой эффективна в терапии не только монокультур вирулентных бактериальных штаммов, но и их ассоциаций, что особенно важно в лечении хронических заболеваний и их профилактике.

В условиях роста антибиотикорезистентности к пенициллину и другим β-лактамам антибиотикам, макролидам комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой сохраняет один из самых высоких показателей эффективности, значимо не изменившийся с течением времени. ▲

## Литература

1. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Медицинский Совет. 2014;(15):13–17. [Ryazantsev S.V. The principles of etiopathogenetic treatment of acute sinusitis. Medical Council. 2014;(15):13–17 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-15-13-17.

<sup>3</sup> Клинические рекомендации. Острый синусит. М., 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2) (дата обращения: 12.10.2022).

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=332c93a8-7fb6-4c82-8d5a-2cb007e62ec3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=332c93a8-7fb6-4c82-8d5a-2cb007e62ec3) (дата обращения: 14.12.2022).

2. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):72–112. DOI: 10.1093/cid/cir1043.

3. Рязанцев С.В., Хамгущеева Н.Н., Еремин С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом цефдиторен. *Медицинский Совет.* 2017;8:50–52. [Ryazantsev S.V., Khamgushkeeva N.N., Eremin S.A. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis by cefditoren. *Medical Council.* 2017;8:50–52 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-50-52.

4. Norton L, Myers A. The treatment of streptococcal tonsillitis/pharyngitis in young children. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7(3):161–165. DOI: 10.1016/j.wjorl.2021.05.005.

5. Van der Velden A.W., Sessa A., Altiner A. et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res.* 2020;11:91–102. DOI: 10.2147/POR.S255872.

6. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C. et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 1):1–28. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x.

7. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD000023. DOI: 0.1002/14651858.CD000023.pub4.

8. Кривопапов А.А., Мороз Н.В., Артюшкин С.А. и др. Оценка распространенности хронического риносинусита. *Российская оториноларингология.* 2022;21(5):91–98. [Krivopalov A.A., Moroz N.V., Artyushkin S.A. et al. Assessment of prevalence of chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(5):91–98 (in Russ.)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-91-98.

9. Шарданов З.Н., Артюшкин С.А., Кривопапов А.А. и др. Воспалительные заболевания лор-органов и ассоциированные с ними гнойно-септические внутричерепные осложнения в Кабардино-Балкарской Республике. *Медицинский Совет.* 2019;(20):121–126. [Shardanov Z.N., Artyushkin S.A., Krivopalov A.A. et al. Inflammatory diseases of ENT organs and purulentseptic intracranial complications associated with them in the Kabardino-Balkarian Republic. *Medical Council.* 2019;(20):121–126 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-121-126.

10. Упницкий А.А. Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков. *Лечебное дело.* 2010;2:30–35. [Upnitskiy A.A. Principles for the selection and evaluation of the effectiveness of antibiotics. *Lechebnoe delo.* 2010;2:30–35 (in Russ.)].

11. Van Driel M.L., De Sutter A.L., Thorning S., Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub5.

12. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., ред. М.: Пре100Принт; 2016. [Strategy and objectives of the rational use of antibiotics in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines. Yakovlev S.V., Rafalsky V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V., eds. M.: Pre100Print; 2016 (in Russ.)].

13. Еремина Н.В., Владимиров Т.Ю., Еремин С.А., Головизнина К.С. Региональная распространенность воспалительных заболеваний уха и их лечение с учетом чувствительности микрофлоры. *Медицинский альманах.* 2008;2(3):51–53 [Eremina N.V., Vladimirova T.Yu., Eremin S.A., Goloviznina K.S. Regional prevalence of inflammatory ear diseases and their treatment taking into account microflora sensitivity. *Meditsinskiy al'manakh.* 2008;2(3):51–53 (in Russ.)].

14. Markowitz M., Gerber M.A., Kaplan E.L. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis; reports of penicillins demise are premature. *J Pediatr.* 1993;123(5):679–685. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80840-6.

15. Еремина Н.В., Карлов С.Н., Еремин С.А. и др. Оценка эпидемиологии и микробиологических характеристик гнойного отита у взрослых и детей самарского региона. *Российская оториноларингология.* 2008;2:240–243. [Eremina N.V., Karlov S.N., Eremin S.A. et al. Evaluation of the epidemiology and microbiological characteristics of purulent otitis in adults and children of the Samara region. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2008;2:240–243 (in Russ.)].

16. Краева Л.А., Бургасова О.А., Кунилова Е.С. и др. Патогенный потенциал *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus epidermidis* при воспалительных процессах верхних дыхательных путей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015;60(11):58–61. [Kraeva L.A., Burgasova O.A., Kunilova E.S. et al. The pathogenic potential of *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus epidermidis* under inflammatory processes of upper respiratory tracts. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2015;60(11):58–61 (in Russ.)].

17. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):168–175. [Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M. Changes in antimicrobial resistance in clinical pediatric isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* in Middle Ural area. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2017;19(2):168–175 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmji.ru>

# Экспресс-маршрут



К ВЪЗДОРОВЛЕНИЮ



125 + 31,25 мг



250 + 62,5 мг

500 + 125 мг

875 + 125 мг

## Антибиотик с улучшенными фармакокинетическими свойствами

в форме диспергируемых таблеток\*<sup>1</sup>

 Снижен риск побочных реакций со стороны ЖКТ\*<sup>1</sup>

 Снижен риск ошибок дозирования\*\*<sup>1</sup>

 Риска на таблетке для удобства получения детской дозировки<sup>2</sup>

 Два варианта приема – таблетку проглотить или растворить в воде и выпить<sup>2</sup>

 Приятный фруктовый вкус<sup>2</sup>

Реклама

\*По сравнению с другими пероральными формами

\*\*По сравнению с пероральными суспензиями

1. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии».

2. Инструкция по медицинскому применению Амоксициллин+Клавулановая кислота Экспресс.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения