

УДК

Крамарев С.А., Закордонец Л.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Подходы к лечению заболеваний верхних дыхательных путей: выбор антибактериального препарата с учетом международных рекомендаций

Резюме. Заболевания верхних дыхательных путей являются наиболее частой причиной обращения пациентов к врачам. Согласно международным рекомендациям при лечении острых тонзиллофарингитов, отитов и риносинуситов бактериальной этиологии, препаратами первой линии являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Благодаря уникальным фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам, а также клинической эффективности азитромицин является эффективным альтернативным препаратом, особенно при наличии аллергии на пенициллины.

Ключевые слова: заболевания верхних дыхательных путей; отит; риносинусит; тонзиллофарингит; лечение; азитромицин

Заболевания верхних дыхательных путей (ЗВДП) являются наиболее частой причиной обращения пациентов к врачам. Согласно данным официальной статистики, в Украине ежегодно регистрируется 6,6–7,7 млн случаев ЗВДП или 15,475–18,029 случая на 100 тыс. населения [1]. В Англии каждый четвертый житель ежегодно посещает врача в связи с заболеванием ВДП [2].

К воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей относятся ринит, риносинусит, аденоидит, тонзиллит/фарингит, ларингит и острый средний отит [2]. Наиболее часто ЗВДП имеют вирусную природу. Бактериальная этиология подтверждается у 0–28 % пациентов с ЗВДП [3]. При этом следует учитывать, что бактерии не всегда являются возбудителем инфекции. Например, *Streptococcus pyogenes* выделяли у 12 % здоровых детей, среди детей младше 5 лет этот показатель составлял 4 % [4, 5]. При лечении ЗВДП антибиотики назначаются в 5–85 % случаев [3], хотя, по оценке клинико-лабораторных данных, должны назначаться приблизительно в 27,4 % [5].

Острый тонзиллит/фарингит

Острый тонзиллит/фарингит — это острое воспаление, которое поражает небные миндалины, язычную миндалину, глоточную миндалину, боковые валики или гортань. Острый тонзиллофарингит проявляется болью в горле, катаральными явлениями (гиперемия и отек слизистой ротоглотки, налеты на миндалинах) и интоксикационным синдромом в виде лихорадки, озноба, недомогания, головной боли, реже — боли в животе (преимущественно у детей раннего возраста). Инфицирование может происходить двумя путями: экзогенным (в большинстве случаев) и эндогенным. Экзогенное инфицирование происходит воздушно-капельным и алиментарным путем, эндогенное инфицирование — вследствие наличия в полости рта или носоглотки очага воспаления (кариес, гингивит, хронический тонзиллит и т.д.). Возбудителями острого тонзиллита/фарингита чаще являются стафилококки, стрептококки, редко это могут быть *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Fusobacterium necrophorum*, *Mycoplasma pneumoniae*, грибы рода *Candida*, вирусы [6].

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naà Infektologija»), 2018

© Видавель Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Крамарев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бул. Т. Шевченко, 13, г. Киев, 02000, Украина; e-mail: skramarev@ukr.net

For correspondence: Sergiy Kramarov, MD, PhD, Chief of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net

Стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*) — один из частых бактериальных возбудителей острого тонзиллита/фарингита. Они выделяются у 5–15 % взрослых с острым фарингитом и у 20–37 % детей [4–6]. Стрептококковый фарингит чаще всего встречается у детей в возрасте от 5 до 15 лет. Затраты на лечение стрептококкового фарингита у детей в Соединенных Штатах составляют 224–539 млн долларов в год [7]. Неадекватное лечение стрептококкового фарингита может сопровождаться развитием постстрептококкового гломерулонефрита, ревматической лихорадки, кардита, абсцессов. У пациентов с тяжелыми симптомами заболевания (например, затруднение глотания, слюнотечение, болезненность или припухлость шеи), следует исключить редкие инфекции горла (перитонзиллярный абсцесс, парафарингеальный абсцесс, эпиглоттит, синдром Лемьера).

Антибиотики рекомендуется использовать при лечении тонзиллита/фарингита, вызванного стрептококком группы А [8–12]. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (AAP), Американской ассоциации кардиологов, инфекционистов (IDSA) и большинства европейских стран (Англия, Франция, Италия) для лечения инфекций, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), препаратом первой линии является пенициллин, который назначается в виде 10-дневного курса [2, 6, 10, 13]. Оральный пенициллин V (феноксиметилпенициллин) назначается детям в дозе 250 мг 2–3 раза в день, подросткам и взрослым — по 250 мг 4 раза в день или по 500 мг 2 раза в день [6]. Амоксициллин применяют в дозе 50 мг/кг/день за одно или два введения в течение 10 дней [6]. Также можно использовать бензатин пенициллин G внутримышечно при массе тела меньше 27 кг в дозе 600 000 ЕД, при массе тела ≥ 27 кг — 1 200 000 ЕД однократно. При наличии аллергии к пенициллину можно использовать азитромицин в течение 5 дней или цефалоспорины первого поколения — клиндамицин, кларитромицин в течение 10 дней.

Одной из причин развития устойчивости БГСА к антибиотикам является несоблюдение рекомендуемого курса лечения, который для всех рекомендуемых препаратов для орального приема составляет 10 дней и только для азитромицина — 5 дней. При этом только азитромицин и цефадроксил одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для однократного ежедневного использования при лечении инфекций, вызванных БГСА, у детей. Удобство дозирования и короткий курс терапии выгодно отличают азитромицин от других рекомендуемых препаратов.

По данным Кокрановского систематического обзора, короткие курсы азитромицина (3–5 дней) при стрептококковом тонзиллофарингите у детей обладают высокой эффективностью, не уступающей феноксиметилпенициллину [15]. Согласно международным рекомендациям для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей, азитромицин назначается в течение 5 дней в суточной дозе 12 мг/кг [6, 8–13, 16].

Острый средний отит

При остром среднем отите (ОСО) воспалительный процесс протекает не только в барабанной полости, но и, как правило, распространяется на клетки сосцевидного отростка, антрум, адитус и слуховую трубу [17]. Наиболее часто ОСО встречается в детском возрасте. Это объясняется тем, что ОСО нередко развивается как осложнение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей, которые у детей бывают значительно чаще (до 12 эпизодов за год) [17]. По данным литературы, 30–80 % детей к 3 годам имеют хотя бы один эпизод ОСО [17, 18]. До 65 % ОСО у детей вызываются бактериями [5]. Основными возбудителями ОСО являются *S.pneumoniae* (25–50 %), *H.influenzae* (20–36,3 %), *M.catarrhalis* (7,5 %), *S.pyogenes* (5,5 %), *S.aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, вирусы (до 6 %). Классическими проявлениями ОСО являются боль в ухе, снижение слуха, нарушение общего состояния (повышение температуры тела, слабость), выделения из уха [5, 17].

После внедрения плановой вакцинации с использованием 7- или 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины процент ОСО, вызванных *S.pneumoniae*, снизился с 56 до 41 %, при этом выросла частота ОСО, вызванного *H.influenzae* (с 38 до 57 %). Частота выделения *M.catarrhalis* за весь период наблюдения оставалась постоянной — около 10 % [19].

Самопроизвольное купирование симптомов воспаления в среднем ухе отмечают в 70 % случаев бактериальных отитов и в 95 % случаев отитов вирусной этиологии. Частота самоизлечения зависит от возбудителя. Реже всего самоизлечение наблюдается при ОСО, вызванных пневмококками (менее 20 %). Также следует помнить, что *S.pneumoniae* может вызывать развитие тяжелых осложнений: менингита, пневмонии, эндокардита и др. При неадекватно проведенном лечении ОСО может приобрести хроническое течение.

В Кокрановском обзоре 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 3401 ребенка (в возрасте от 6 месяцев до 15 лет) оценивали эффективность антибиотиков при лечении ОСО. При назначении антибиотиков значительно уменьшалась интенсивность и длительность сохранения боли на 2–7-й день заболевания ($p < 0,00001$). Антибиотики уменьшали число детей с аномальными результатами тимпанометрии в течение двух — восьми недель, количество детей с перфорацией барабанной перепонки. Однако антибиотики не уменьшали количество детей с аномальными результатами тимпанометрии через три месяца, а также с поздними рецидивами ОСО. Среди детей младше 2 лет с двусторонним ОСО на 3–7-й день лечения сохранялась боль и/или лихорадка у 30 % при назначении антибиотиков и у 55 % в контрольной группе. При наличии отореи боль и/или лихорадка регистрировались на 3–7-й день у 24 % детей на фоне антибиотиков и у 60 % детей в контрольной группе. Таким образом, антибиотики имеют наибольший положительный эффект у детей при ОСО с отореей и у детей младше 2 лет с двусторонним ОСО [18].

Согласно международным рекомендациям по ОСО, антибиотики рекомендуется назначать всем детям младше 6 месяцев, детям младше 2 лет с билатеральным отитом, при тяжелом течении заболевания и при спонтанной перфорации [20–21]. Активное наблюдение с отсрочкой назначения антибиотика возможно у детей в возрасте 6–23 месяцев с односторонним ОСО и у детей старше 2 лет. При легкой или средней степени тяжести и отсутствии факторов риска наличия резистентности у возбудителя ОСО препаратом выбора является амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/день *per os* за 2 введения. При высокой степени тяжести или наличии факторов риска присутствия резистентных штаммов (недавнее использование β -лактамовых антибиотиков, наличие гнойного конъюнктивита или рецидивирующего ОСО, при лечении которых не было эффекта от амоксициллина) используют амоксициллин/клавуланат в дозе 80–90 мг/кг/день *per os*, разделенной на 2 приема. При аллергии на пенициллин рекомендуют азитромицин, цефдинир, цефуоксим, цефподоксим [20–22], кларитромицин [22]. Длительность антибактериальной терапии при ОСО колеблется от 5 до 10 дней.

Следует отметить, что в качестве альтернативной терапии, прежде всего при аллергии на β -лактамы антибиотики, следует отдавать предпочтение азитромицину, который является единственным макролидом с высокой активностью против *H.influenzae*, которая в 4–8 раз выше, чем у кларитромицина [23, 24]. По данным Кокрановского обзора, короткие курсы (3 дня) азитромицина не уступают по эффективности стандартным курсам других антибиотиков (более 7 дней), но при этом на фоне приема азитромицина существенно реже отмечаются нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. В некоторых исследованиях клиническая эффективность 3-дневного курса азитромицина (в дозе 10 мг/кг в сутки) оказалась сопоставимой с 10-дневным курсом амоксициллина/клавуланата (в дозе 40–45 мг/кг в сутки в пересчете на амоксициллин) [26–28]. Схожие результаты были получены у детей с рецидивирующим и персистирующим острым средним отитом при использовании высоких доз азитромицина (20 мг/кг в сутки) в течение 3 дней и амоксициллина/клавуланата в течение 10 дней (в дозе 90 мг/кг в сутки в пересчете на амоксициллин). При этом приверженность к терапии была выше у пациентов, которые получали азитромицин [29].

Острый бактериальный риносинусит

Риносинусит — это воспаление носа и околоносовых пазух, для него характерно наличие не менее 2 симптомов, одним из которых должны быть выделения из носа или заложенность носа [30]. Также у больных могут присутствовать боли или чувство распирания в области лица. У детей риносинусит часто сопровождается кашлем, а у взрослых — снижением обоняния. Острый синусит в 78 % случаев у детей имеет бактериальную природу [5]. Приблизительно от 5 до 10 % вирусных ЗВДП осложняются острым бактериальным синуситом. Вирусное ЗВДП является наиболее рас-

пространенным предрасполагающим фактором для развития бактериального синусита в детском возрасте и регистрируется в 80 % случаев бактериальных синуситов [30]. Аллергическая природа воспаления лежит в основе остальных 20 % случаев острого бактериального синусита у детей. Наиболее часто синуситы вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. При этом *S.pneumoniae* выделялась в 40 % случаев, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* — примерно в 20 % случаев каждая [30]. Реже выделяются стрептококки группы А, стафилококки, *Peptostreptococcus* spp., *Eikenella corrodens*. Анаэробные бактерии обычно не выделяются у пациентов с острым синуситом. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между острой респираторной инфекцией вирусной этиологии и бактериальным синуситом, так как от этого зависит тактика лечения.

Вероятность острого бактериального риносинусита является достаточно высокой при наличии одного из следующих клинических проявлений:

- респираторные симптомы (заложенность носа, выделения из носовых ходов, с кашлем или без) сохраняются 10 дней и более без признаков улучшения;

- выраженный интоксикационный синдром (температура выше 38,5–39,0 °С) с гнойными выделениями из носа в течение 3–4 дней. У взрослых и детей старшего возраста присутствует боль в области лица, зубная боль в области верхней челюсти;

- двухфазность течения заболевания с обострением симптомов или постоянное прогрессирование тяжести состояния. Часто на фоне неосложненной инфекции ВДП состояние улучшается, но через несколько (3–6) дней наблюдается значительное ухудшение с обострением кашля, насморка, заложенности носа и нарастанием симптомов интоксикации [30–32].

Основным отличием бактериального синусита от неосложненной вирусной инфекции ВДП является длительность сохранения симптомов. У пациентов с неосложненным вирусным ЗВДП остаточные респираторные симптомы могут сохраняться более 10 дней, но они всегда уменьшаются в динамике. При бактериальном синусите положительная динамика со стороны респираторных симптомов не наблюдается и лихорадка сохраняется более 48 часов [30–32].

При подозрении на острый бактериальный риносинусит антибактериальную терапию следует рекомендовать всем пациентам с выраженным интоксикационным синдромом и/или прогрессированием симптомов заболевания. Детям с сохраняющейся более 10 дней респираторной симптоматикой можно назначить антибактериальную терапию или понаблюдать в течение 3 дней [30–32]. В последнем случае антибактериальная терапия назначается немедленно при ухудшении состояния или при отсутствии улучшения в течение нескольких дней наблюдения [30, 31]. В качестве эмпирической антимикробной терапии для лечения острого бактериального риносинусита у детей и взрослых рекомендуется использовать амоксициллин и амоксициллин/клавуланат [30–32].

В качестве терапии второй линии или альтернативы эмпирической антимикробной терапии у взрослых и детей, имеющих аллергию на пенициллин, можно использовать комбинированную терапию оральным цефалоспорином третьего поколения (цефиксим, цефподоксим) с клиндамицином или левофлоксацин, доксициклин (у взрослых). У взрослых длительность антибактериальной терапии составляет 5–7 дней, у детей — 10–14 дней. Согласно рекомендациям ААР, при рвоте и невозможности приема оральных антибиотиков детям можно назначить цефтриаксон внутривенно в дозе 50 мг/кг/день [30]. В американских руководствах (ААР, IDSA) не рекомендуется для эмпирической терапии острого бактериального синусита использовать макролиды (кларитромицин и азитромицин), триметоприм/сульфаметоксазол, оральные цефалоспорины второго и третьего поколения из-за высоких показателей резистентности к ним *S.pneumoniae* (~ 30 %) и *H.influenzae* (~ 30–40 %) [32]. Однако в Украине, согласно данным масштабного исследования Survey of Antibiotic Resistance (SOAR), показатели резистентности этих возбудителей к оральным пенициллинам, цефалоспорином и макролидам сопоставимы и колеблются на уровне 11–17 %, что дает возможность их использования при данной патологии [33].

В ряде клинических исследований эффективность 3-дневного курса азитромицина (в дозе 10 мг/кг в сутки) при остром и подостром риносинусите у детей была сопоставима со стандартным курсом амоксициллина/клавуланата (10 дней в дозе 45 мг/кг в сутки в пересчете на амоксициллин) [34, 35].

Обсуждение

Лечебная тактика при воспалительных заболеваниях ВДП бактериальной этиологии направлена на эрадикацию возбудителя. Полная эрадикация патогена может быть достигнута лишь при назначении адекватной антибактериальной терапии. При этом антибиотик должен иметь высокую активность по отношению к основным возбудителям заболевания, создавать достаточную концентрацию в очаге воспаления, иметь минимальное количество побочных реакций. При лечении детей также следует учитывать форму выпуска препарата и удобство дозирования.

Выбор антибиотика для лечения инфекций дыхательных путей остается довольно трудной задачей, несмотря на широкие возможности современной фармакологии. Трудности выбора связаны в первую очередь с эмпирическим подходом к выбору антибиотика, так как в Украине не проводится регулярный мониторинг по изучению возбудителей ЗВДП и их чувствительности к антибиотикам. Правда, в 2011 году Украина присоединилась к международному исследованию по изучению антибиотикорезистентности (SOAR) в странах Ближнего Востока, Африки, Латинской Америки, Азиатско-Тихоокеанского региона и СНГ. И в 2014–2016 годах проводилось изучение чувствительности 195 штаммов *S.pneumoniae* и 194 штаммов *H.influenza*, выделенных у пациентов в украинских (диагностический

центр медицинской академии (г. Днепр) и Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии (г. Киев)) и словацком (Университетская больница г. Нитра) центрах, к пенициллину, ампициллину, амоксициллину, амоксициллин/клавуланату, цефуроксиму, цефаклору, цефтриаксону, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, триметоприму/сульфаметоксазолу. Согласно результатам исследования, 97 % штаммов *S.pneumoniae*, отобранных в Украине (n = 100), были чувствительными к внутривенному пенициллину, 83 % — к оральному пенициллину, 100 % — к левофлоксацину и моксифлоксацину, 90–98 % — к цефтриаксону, 83–89 % — к азитромицину и другим макролидам, оральным цефалоспорином, за исключением цефаклора, чувствительность к которому составила 28 % [33].

Использование пенициллина и амоксициллина, которые рекомендуются в качестве препаратов первой линии во всех международных рекомендациях по лечению ЗВДП, не всегда позволяет достичь эрадикации β-гемолитического стрептококка группы А, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* [11, 30, 36]. Например, после завершения лечения острого фарингита у 35 % пациентов, получавших пероральный пенициллин, и у 37 % пациентов, получавших внутримышечный пенициллин, выделялся БГСА [36]. От 10 до 60 % штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с ЗВДП, имеют резистентность к пенициллину [36]. Предположительно 10–42 % штаммов *H.Influenzae* и почти 100 % штаммов *M.catarrhalis* имеют β-лактамазы и нечувствительны к амоксициллину [36].

Рост резистентности к антибиотикам связан не только с неоправданно частым назначением препаратов, но и с самолечением пациентов, с несоблюдением длительности курса терапии. Нормализация температуры тела, улучшение самочувствия не являются основанием для отмены антибиотика. Ранняя отмена препаратов может стать причиной осложнений, перехода заболевания в хроническую форму, роста резистентности возбудителей к антибиотикам.

Также не следует забывать об образовании биопленок на слизистых оболочках дыхательных путей. Способность микроорганизмов образовывать пространственно и метаболически упорядоченные сообщества (quorum sensing) является одной из возможных причин неэффективности антибиотикотерапии. Биопленки представляют собой полимикробные сообщества микроорганизмов, которые имеют свою специализацию и тесно контактируют между собой и которые окружены внеклеточным полимерным матриксом, пронизанным водными каналами [37]. Нахождение микроорганизмов в биопленке уменьшает воздействие антибактериальных препаратов на них. Устойчивые бактерии в биопленке защищают чувствительные микроорганизмы, продуцируя в матрикс вещества, инактивирующие антибиотик. Распространение генов антибиотикорезистентности происходит посредством внеклеточной ДНК или при прямой передаче от клетки к клетке [14, 38]. По способности проникать в биопленки антибактериальные препараты делят на хорошо и плохо про-

никающие. К хорошо проникающим антибиотикам относятся макролиды (азитромици и др.), фторхинолоны, тетрациклин, хлорамфеникол. К плохо проникающим — β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы), аминогликозиды. Важным результатом сравнения действия антибиотиков, проникающих и не проникающих в биопленки, стали данные о стимуляции последними изменчивости бактерий, что приводит к ускоренному формированию устойчивости. В результате установлено, что не проникающие в биопленки антибиотики могут способствовать хронизации процесса и формированию персистентных инфекций с рецидивирующим течением [39]. Субтерапевтические дозы β -лактамов антибиотиков индуцируют образование биопленки *Staphylococcus aureus*, что следует учитывать при подборе дозы. Т. Starneg (2008) продемонстрировал, что субингибирующие концентрации азитромицина (0,125 мг/л) препятствуют образованию биопленки нетипируемыми штаммами *H. influenzae*, а также способствуют уменьшению уже сформированной биопленки [40]. Наблюдаемые эффекты не зависели от чувствительности штамма гемофильной палочки к азитромицину и отмечались как у штаммов, чувствительных к данному антибиотику, так и у резистентных к нему. Вероятным механизмом влияния макролидов на биопленки является ингибирование одного из ферментов, участвующих в синтезе альгината — гуанозин-Д-маннозадегидрогеназы.

Неудачи при лечении пенициллинами могут быть связаны с несоблюдением рекомендуемого курса терапии, повторным заражением, резистентностью возбудителя к пенициллину, с плохим проникновением антибиотика в ткани миндалин и в эпителиальные клетки, что позволяет внутриклеточным БГСА и другим патогенам выжить [11]. Неэффективность антибактериальной терапии может быть частично обусловлена бактериальным взаимодействием между патогенами и микрофлорой ротоглотки (например, защита патогенных бактерий β -лактамазами бактерий, которые колонизируют слизистую ротоглотки). Кооперация БГСА с *Moraxella catarrhalis* способствует усилению колонизации БГСА слизистых оболочек и внедрению в эпителиальные клетки [41]. Повторные курсы пенициллинотерапии изменяют состав микрофлоры ротоглотки и ротовой полости с селекцией штаммов *S. aureus*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella*, *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., продуцирующих β -лактамазу [11].

Есть гипотеза, что внутриклеточное паразитирование БГСА позволяет им выживать при использовании пенициллинов, которые плохо проникают в клетки млекопитающих [11]. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, в которых доказана способность штаммов БГСА выживать в течение 4–7 дней внутри культивируемых эпителиальных клеток [29]. Используя модель культивирования эпителиальных клеток, исследователи изучали выживаемость штаммов БГСА, выделенных у пациентов, которые ответили и не ответили на лечение пенициллином. Было выявлено, что

штаммы БГСА, выделенные у пациентов с неполной эрадикацией после курса антибактериальной терапии, значительно чаще росли внутриклеточно, что позволяло им избегать влияния пенициллина.

Е.Л. Kaplan с соавторами (2006) исследовали жизнеспособность внутриклеточных БГСА в линии эпителиальных клеток гортани человека (HEp-2epithelial cell) после воздействия нескольких наиболее часто используемых для лечения тонзиллофарингита антибиотиков (оральный пенициллин V, эритромицин, азитромицин, цефалотин, клиндамицин) [36]. Пенициллин не оказывал никакого влияния на внутриклеточную выживаемость БГСА. Макролиды (эритромицин и азитромицин), которые, как известно, накапливаются в больших концентрациях в клетках, оказывали более выраженный цитопатический эффект на внутриклеточно расположенные бактерии, чем цефалотин и клиндамицин. Концентрация азитромицина во многих тканях организма в 10–200 раз превышает концентрацию в крови. Наиболее высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий альвеол, экссудате среднего уха. Концентрация азитромицина в этих органах намного превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства патогенов, благодаря чему препарат может оказывать бактерицидное действие на многие патогены (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Период полувыведения для азитромицина составляет 2–4 дня (в среднем 68 часов), благодаря чему эффективная концентрация препарата в тканях сохраняется в течение 4–7 дней после завершения курса лечения, что позволяет использовать короткие курсы терапии.

Наибольшую активность азитромицин проявляет в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинрезистентных штаммов), *Haemophilus influenzae*. Также он действует на «атипичные» и внутриклеточные патогены (*Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophilla*), причем в отношении микоплазм он более активен, чем эритромицин и кларитромицин.

Кроме выраженной антибактериальной активности азитромицин имеет противовоспалительные, иммуномодулирующие и секретолитические свойства: уменьшает воспаление, перикисное окисление, ингибирует нейтрофильную активацию и мобилизацию, ускоряет нейтрофильный апоптоз, снижает секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, усиливает мукоцилиарный клиренс, снижает секрецию слизи бокаловидными клетками, уменьшает выраженность бронхиальной обструкции [42, 43].

Таким образом, благодаря уникальным фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам, иммуномодулирующему, противовоспалительному и секретолитическому действию азитромицин является эффективным препаратом для антибактериальной терапии ЗВДП, особенно при наличии аллергии на пенициллины.

Ведущим производителем антибактериальных препаратов в Украине является ПАО «Киевмедпрепарат» (корпорация «Артериум»). На фармацевтический рынок Украины ею был выпущен генерический препарат, содержащий азитромицин, под торговым названием «Азимед®». Исследование биоэквивалентности лекарственных средств Азимед® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг; Азимед® порошок для пероральной суспензии, 200 мг/5 мл во флаконе; Азимед® пероральная суспензия, 100 мг/5 мл во флаконе производства ПАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и препарата Сумамед® производства фирмы «Pliva» (Хорватия) соответствующих форм выпуска была проведена на клинической базе Национального фармацевтического университета (НФаУ) в клинико-диагностическом центре НФаУ. Проведенные исследования подтвердили биоэквивалентность исследуемых препаратов. С точки зрения доказательной медицины биоэквивалентные препараты являются взаимозаменяемыми [44].

Список литературы

1. https://phc.org.ua/pages/diseases/other_social_diseases/infectious-morbidity-of-the-population-of-ukraine
2. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Respiratory Tract Infections — Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care*. — London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), 2008.
3. Teng C.L. *Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in the Asia-Pacific region: A brief review* // *Malaysian Family Physician*. — 2014. — Vol. 9, № 2. — P. 18-25.
4. Shaikh N. *Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: A metaanalysis* / N. Shaikh, E. Leonard, J.M. Martin // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126 (3). — P. 557-564.
5. Kronman M.P. *Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections* / M.P. Kronman, C. Zhou, R.M. Smith // *Pediatrics*. — 2014. — Vol. 134 (4). — P. 956-965.
6. Shulman S.T. *Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America* / S.T. Shulman, A.L. Bisno, H.W. Clegg et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 55 (10). — P. 86-102.
7. Pfoh E. *Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis* / E. Pfoh, M.R. Wessels, D. Goldmann, G.M. Lee // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P. 229-234.
8. Gerber M.A. *American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. 2015 Elk Grove Village: Ill American Academy of Pediatrics* / M.A. Gerber, R.S. Baltimore, C.B. Eaton et al. // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119 (11). — P. 541-551.
9. *Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé* // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — Vol. 9 (12). — P. 1162-1178.
10. Chiappini E. *Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children* / E. Chiappini, M. Regoli, F. Bonsignori, S. Sollai et al. // *Clin. Ther.* — 2011. — Vol. 33 (1). — P. 48-58.
11. Brook I. *Treatment Challenges of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis* // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2017. — Vol. 21 (3). — P. 286-296.
12. Harris A.M. *Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: Advice for high-value care from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention* / A.M. Harris, L.A. Hicks, A. Qaseem // *Ann. Intern. Med.* — 2016. — Vol. 164 (6). — P. 425-435.
13. Gerber M.A. *Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics* / M.A. Gerber, R.S. Baltimore, C.B. Eaton // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119 (11). — P. 1541-1551.
14. Bryers J.D. *Medical biofilms* // *Biotechnology and Bioengineering*. — 2008. — Vol. 100 (1). — P. 1-18.
15. Altamimi S. *Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children* / S. Altamimi, A. Khalil, K.A. Khalaiwi et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 21, № 1. — P. 004-872.
16. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. *Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 1999. — Т. 1. — С. 78-82.
17. Тарасова Г.Д. *Современная тактика терапии воспалительных заболеваний среднего уха* // *ПМЖ*. — 2008. — № 22. — С. 15-30.
18. Venekamp R.P. *Antibiotics for acute otitis media in children* / R.P. Venekamp, S.L. Sanders, P.P. Glasziou et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 6. — P. 000-219.
19. Pichichero M., Casey J., Center K. et al. *Efficacy of PCV13 in prevention of AOM and NP colonization in children: first year of data from the US. Paper presented at the Eighth International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal Diseases; Iguacu Falls, Brazil; 2012.*
20. Lieberthal A.S. *The diagnosis and management of acute otitis media* / A.S. Lieberthal, A.E. Carroll, T. Chonmaitree et al. // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 131 (3). — P. 964-999.
21. Coker T.R. *Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: A systematic review* / T.R. Coker, L.S. Chan, S.J. Newberry et al. // *JAMA*. — 2010. — Vol. 304 (19). — P. 2161-2169.
22. Lieberthal S. *Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline* / S. Lieberthal, A.E. Carroll, T. Chonmaitree // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 113, Issue 5.
23. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Макролиды в современной клинической практике*. — Смоленск: Русич, 1998. — 303 с.
24. Веселов А.В., Козлов П.С. *Азитромицин: современные аспекты клинического применения* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 18-32.
25. Arguedas A. *Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion* / A. Arguedas, C. Loaiza, M. Herrera, E. Mohs // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 1996. — Vol. 6, № 4. — P. 233-238.

26. Dunne M.W. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media / M.W. Dunne, T. Latiolais, B. Lewis et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 52, № 3. — P. 469-472.
27. Guven M. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin / M. Guven, Y. Bulut, T. Sezer et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2006. — Vol. 70, № 5. — P. 915-923.
28. Arrieta A. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media / A. Arrieta, A. Arguedas, P. Fernandez et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 10. — P. 3179-3186.
29. Hoberman A. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children / A. Hoberman, R. Dagan, E. Leibovitz et al. // *J. Pediatr. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 24, № 6. — P. 525-532.
30. Wald E.R. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years / E.R. Wald, K.E. Applegate, C. Bordley et al. // *Pediatrics.* — 2013. — Vol. 132 (1).
31. Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / J. Mullol, W.J. Fokkens, V.J. Lund et al. // *Rhinol. Suppl.* — 2012. — Vol. 3. — P. 1-298.
32. Chow A.W. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults / A.W. Chow, M.S. Benninger, I. Brook et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 54 (8). — P. 72-112.
33. Torumkuney D. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Ukraine and the Slovak Republic / D. Torumkuney, T. Pertseva, E. Bratus et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2018. — Vol. 73 (5). — P. 28-35.
34. Alagic-Smailbegovic J. Azithromycin versus amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute sinusitis in children / J. Alagic-Smailbegovic, E. Saracevic, K. Sutalo // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* — 2006. — Vol. 6, № 4. — P. 76-78.
35. Ng D.K. A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis / D.K. Ng, P.Y. Chow, L. Leung et al. // *J. Paediatr. Child Health.* — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 378-381.
36. Kaplan E.L. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications / E.L. Kaplan, G.S. Chhatwal, M. Rohde // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43 (11). — P. 1398-406.
37. López D. Biofilms / D. López, H. Vlamakis, R. Kolter // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* — 2010. — Vol. 2 (7). — P. 000-398.
38. Wei H., Hävarstein L.S. Fratricide is essential for efficient gene transfer between pneumococci in biofilms // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2012. — Vol. 78 (16). — P. 5897-5905.
39. Теуц В.В. Бактериальные сообщества / В.В. Теуц // *Клеточные сообщества.* — СПб.: СПбГМУ, 1998. — С. 15-73.
40. Starner T.D. Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation and diminish established biofilms / T.D. Starner, J.D. ShROUT, M.R. Parsek et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52 (1). — P. 137-45.
41. Lafontaine E.R. *Moraxella catarrhalis* coaggregates with *Streptococcus pyogenes* and modulates interactions of *S. pyogenes* with human epithelial cells / E.R. Lafontaine, D. Wall, S.L. Vanlerberg, et al. // *Infect. Immun.* — 2004. — Vol. 72 (11). — P. 6689-6693.
42. Zarogoulidis P. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases / P. Zarogoulidis, N. Papaya's, I. Kioumis et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 68. — P. 479-503.
43. Kovaleva A., Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review / A. Kovaleva, H.F. Hilde, H.F. Rimmels et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2012. — Vol. 67 (3). — P. 530-540.
44. Зупанец І. Оцінка взаємозамінюваності Азімеда — біоеквівалентність доведена! / І. Зупанец, Н. Безуглая, В. Либина і соавт. // *Ліку України.* — 2013. — Т. 1. — С. 57-60.

Получено __. __. 2018 ■

Крамарьов С.А., Закордонець Л.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Підходи до лікування захворювань верхніх дихальних шляхів: вибір антибактеріального препарату з урахуванням міжнародних рекомендацій

Резюме. Захворювання верхніх дихальних шляхів є найбільш частою причиною звернення пацієнтів до лікарів загальної практики. Згідно з міжнародними рекомендаціями при лікуванні гострих тонзилофарингітів, отитів і риносинуситів бактеріальної етіології, препаратами першої лінії є амоксицилін і амоксицилін/клавуланат. З огляду на унікальні

фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики, а також клінічну ефективність азитроміцину є ефективним альтернативним препаратом, особливо при наявності алергії на пеніциліни.

Ключові слова: захворювання верхніх дихальних шляхів; отит; риносинусит; тонзилофарингіт; лікування; азитроміцин

S.A. Kramarov, L.V. Zakordonets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Approaches to the treatment of upper respiratory tract diseases: choice of antibacterial drug with regard to international recommendations

Summary. Upper respiratory tract infections are one of the common cause for primary care consultations. The most recent clinical practice guidelines recommend amoxicillin or amoxicillin/clavulanate as the first-line drugs for the management of acute tonsillopharyngitis, otitis and rhinosinusitis. Given the unique pharma-

cokinetic and pharmacodynamic characteristics, as well as clinical efficacy, azithromycin is an effective alternative drug, especially in penicillin allergy.

Keywords: upper respiratory tract diseases; otitis; rhinosinusitis; tonsillopharyngitis; treatment; azithromycin