

Н.Г. БЕРДНИКОВА<sup>1,2</sup>, к.м.н., О.Ю. КЛИМОВА<sup>2</sup>, Д.В. ЦЫГАНКО<sup>1</sup>, В.А. ЕКАТЕРИНЧЕВ<sup>3</sup><sup>1</sup> Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

## ЧТО ОСТАЕТСЯ ЗА КАДРОМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ?

Статья посвящена обсуждению вопросов проведения рациональной антибактериальной терапии заболеваний ЛОР-органов. Адекватная стартовая антибактериальная терапия является залогом успеха эффективности лечения, достижения эрадикации бактерий, снижения риска хронизации инфекционного процесса. Выбирая антибиотики, следует учитывать не только этиологически значимые микроорганизмы, но и предшествующую терапию противомикробными препаратами, госпитализацию, сопутствующие заболевания. Все эти факторы будут определять стартовую антибактериальную терапию. В статье освещены некоторые вопросы межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов, а также вопросы о клинической значимости применения нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии ЛОР-заболеваний.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, риносинусит, отит, тонзиллит, фарингит, нестероидные противовоспалительные средства, сахарный диабет.

N.G. BERDNIKOVA<sup>1,2</sup>, O.Y. KLIMOVA<sup>1</sup>, D.V. TSYGANKO<sup>2</sup>, V.A. EKATERINCHEV<sup>3</sup><sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution City Clinical Hospital I.V. Davidovsky, Moscow<sup>2</sup> First Moscow State Medical University I.M. Sechenov<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

SOME ASPECTS OF THERAPY OF BACTERIAL INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACT: WHAT REMAINS BEYOND CLINICAL GUIDELINES?

The article is devoted to discussion of use of rational antibacterial therapy of diseases of ENT- organs. The start of antibacterial therapy is a key to success of efficiency of treatment, leads to an eradication of bacteria and decrease of risk of chronic infections. Choosing antibacterial therapy we have to consider the previous therapy by antibiotics, hospitalization, associated diseases. All these factors will define starting antibacterial therapy. We will show in the article some questions of interaction of antibacterial drugs, and also questions of clinical importance of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in therapy of ENT diseases.

**Keywords:** antibacterial therapy, rhinosinusitis, otitis, tonsillitis, pharyngitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diabetes.

По данным статистики ВОЗ, инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) ежегодно заболевают около 44% населения. К сожалению, у каждого четвертого пациента болезнь рецидивирует и переходит в хроническую форму [1]. При этом, несмотря на современные методы диагностики, возможности высокотехнологичной помощи, совершенствование методов лечения, заболеваемость со стороны ЛОР-органов не уменьшается. К этиологическим факторам относятся не только внешние причины: инфекционные агенты, экологические факторы, аллергены, вредные привычки, профессиональные вредности, но и внутренние, органические причины: состояние микробных биоценозов верхних дыхательных путей, анатомо-физиологические особенности, хронические заболевания ВДП, а также коморбидные состояния. Пусковым механизмом обычно является вирусная инфекция, которая, повреждая слизистую, создает благоприятные условия для бактериального инфицирования [2]. Судьба проникших бактерий зависит от вирулентности и их количества, а также от состояния макроорганизма. Органы верхних дыхательных путей обладают мощной системой защиты, которая представлена анатомическими барьерами, мукоцилиарным клиренсом, рефлекторными механизмами,

гуморальными факторами (иммуноглобулин А, лактоферрин), а также клеточным звеном иммунитета (макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты и др.). Благоприятным фоном для развития локального воспаления в ВДП является снижение факторов специфической и неспецифической защиты, что может наблюдаться в условиях уже имеющегося хронического воспаления и усугубляться при сахарном диабете и метаболическом синдроме, при длительном приеме цитостатиков и/или глюкокортикостероидов и многих других иммунокомпрометирующих состояниях.

Практически любая ОРВИ способна осложниться наслоением бактериальной инфекции. Хорошо известно, что вирусы, вызывая воспаление и снижая местный иммунитет слизистой, способствуют формированию идеальных условий для присоединения бактериальных патогенов. Возможность создавать вирусно-бактериальные ассоциации, способность бактерий постоянно персистировать и образовывать биопленки увеличивает риски и способствует хронизации процесса [3]. Спектр микроорганизмов, вызывающих гнойные заболевания, чрезвычайно многообразен, что нередко затрудняет выбор антимикробной терапии (АБТ). Какие же факторы следует учитывать при выборе АБТ? К ним относятся [4]:

- тяжесть течения заболевания, обусловленного бактериальной инфекцией;
- этиологически значимые инфекционные (бактериальные) агенты и их резистентность (следует рассматривать региональную или локальную чувствительность);
- выбор антибактериального препарата с максимальным потенциалом эрадикации микроорганизмов;
- возраст пациента;
- аллергологический анамнез;
- возможные побочные эффекты АБТ;
- предшествующая АБТ за последние 3 месяца;
- предшествующие госпитализации;
- сопутствующая терапия.

Рассматривая тактику АБТ при инфекциях верхних дыхательных путей, в первую очередь необходимо определить этиологию заболевания. В реальной клинической практике АБТ назначается эмпирически и ориентирована на бактериальные агенты, этиология которых высоковероятна. Исследования последних десятилетий во всех странах, в том числе и в России, подтверждают, что основные агенты не меняются и по-прежнему ведущая роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, реже встречаются *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, атипичные возбудители [5–7]. Главная цель антибиотикотерапии при бактериальных инфекциях ВДП – полная эрадикация возбудителя, а не только достижение клинической эффективности. Неадекватная стартовая терапия, несоблюдение дозирования и длительности лечения приводят к пролонгированию сроков заболевания, развитию осложнений, селекции резистентности, хронизации процесса и дополнительным затратам на лечение. Следует избегать и других крайностей, особенно в амбулаторной практике: применения антибактериальных препаратов сверхширокого спектра действия, которые предназначены для борьбы с госпитальными инфекциями в условиях стационара, а также использовать АБТ с неадекватным для данной патологии спектром активности (гентамицин, линкомицин, цiproфлоксацин, ко-тримоксазол). Также на догоспитальном этапе предпочтение должно быть отдано пероральным формам АБТ. Использование АБТ для профилактики бактериальных осложнений при вирусном дебюте нецелесообразно [8].

***S. pneumoniae*** – этиологически значимый лидер в развитии инфекционного процесса верхних и нижних дыхательных путей. Несомненно, что бета-лактамы являются препаратами выбора в терапии пневмококковых инфекций. Одним из факторов, определяющих выбор АБТ, является распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. Пневмококки не продуцируют бета-лактамазу, их резистентность зависит от модификации пенициллинсвязывающих белков. Пенициллинрезистентные пневмококки встречаются во всех странах мира, однако их частота достаточно широко варьирует – от 30 до 70% [9]. Данные эпидемиологических исследований в России свидетельствуют о выделении в период 2004–2009 гг. 8,1–11,2% микробиологически устойчивых изолятов пневмококка. При этом клинически значимая устойчивость (МПК  $\geq$  2 мкг/мл) определяется только у 1,2% штаммов и

успешно преодолевается путем увеличения дозы амоксициллина [10]. Резистентность пневмококка к макролидам также встречается повсеместно и колеблется от 10 до 50%. Альтернативой амоксициллину являются защищенные пенициллины или цефалоспорины II и III поколения, хотя их антипневмококковая активность уступает аминопенициллинам. Важно отметить, что противопоказанием для применения других бета-лактамов является только жизнеугрожающая аллергия на пенициллин (IDSA, 2012) [11]. Установлено, что в России к 2007 г. частота нечувствительных к эритромицину штаммов пневмококка не превышала 12%, однако на сегодняшний день, по данным Пегас IV, резистентность достигла 20% [12], в связи с этим эмпирическое назначение макролидов для лечения пневмококковой инфекции сопряжено с высоким риском неудачи лечения. Устойчивость пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для РФ, в связи с чем они рассматриваются как препараты второго выбора. Устойчивость пневмококков к ко-тримоксазолу и тетрациклину превышает 20%, что свидетельствует о нецелесообразности указанных препаратов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций [13].

***H. influenzae*** – второй по значимости инфекционный этиологический возбудитель риносинусита и отита как у детей, так и у взрослых. Зачастую создаются ассоциации пневмококка и гемофильной палочки [3]. Ключевой проблемой АБТ-резистентности *H. influenzae* является продукция  $\beta$ -лактамаз. Микроорганизм малочувствителен к пенициллину, из бета-лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, в том числе защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколений. В последние годы частота продукции *H. influenzae*  $\beta$ -лактамаз в Москве составляла до 10%, однако у определенных категорий пациентов при иммунокомпрометации или при хронизации процесса она превышает 20%, что ограничивает возможности незащищенных аминопенициллинов. Цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в РФ не зарегистрировано. Фармакодинамические характеристики макролидов и особенности чувствительности *H. influenzae* к этим антибиотикам дают возможность считать этот микроорганизм устойчивым к макролидным антибиотикам, хотя интерпретация результатов оценки чувствительности *H. influenzae* к макролидам является спорным моментом.

***M. catarrhalis*** является редким и маловирулентным респираторным патогеном и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов. К особенностям *M. catarrhalis* относится наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции  $\beta$ -лактамаз. Так, в России этот показатель составляет 90–98%. Частота устойчивости к антибактериальным препаратам (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна [13].

***S. pyogenes***. В структуре острого тонзиллита и фарингита до 70–80% приходится на вирусные инфекции и около 20–30% на бактериальные возбудители, в основном это

*S. pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк А (БГСА)) [14]. БГСА требует обязательного назначения АБТ, причем целью назначения АБП является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, но и эрадикация из ротоглотки и профилактики возникновения иммуноопосредованных осложнений. Микроорганизм высокочувствителен ко многим антибактериальным препаратам. Длительность АБТ составляет 10 дней. Весьма затруднительным бывает проведение дифференциального диагноза между вирусным и БГСА-обусловленным тонзиллитом и фарингитом. В таких ситуациях «золотым стандартом» является экспресс-тест на поверхностный антиген БГСА [11, 15]. Иногда для лечения стрептококковых инфекций могут применяться респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), ко-тримоксазол и хлорамфеникол [13]. При хроническом течении профиль этиологических микроорганизмов может меняться, и, наряду с *Streptococcus spp.*, включая БГСА, чаще встречаются *S. aureus*, *S. pneumonia*, *E. coli*, *Arcanobacterium haemolyticum*, атипичные микроорганизмы *M. pneumonia* и *C. pneumonia*, что вносит некоторые коррективы в стартовую антибактериальную терапию. Так, при использовании пенициллинов или амоксициллина в предшествующие 3 месяца или при рецидивирующем стрептококковом тонзиллите или фарингите показана терапия амоксициллином/клавуланатом или пероральными цефалоспоридами.

**Атипичные микроорганизмы** (*M. pneumonia*, *C. pneumonia*). На сегодняшний день вклад атипичной флоры в общую инфекционную структуру заболеваний ЛОР-органов является предметом дискуссий и, по мнению различных авторов, составляет 15–30% [16]. Обсуждается вопрос, являются ли они истинной причиной острых инфекций ВДП или комменсалами. Реальная частота атипичных микроорганизмов зависит от географического региона, сезонности, возраста и популяции пациентов. Эпидемиологические свидетельства значения атипичных микроорганизмов выявлены преимущественно при трахеитах, бронхитах и пневмонии. Возможность задуматься об атипичной флоре позволяет неудовлетворительный клинический эффект от бета-лактамов АБТ в течение 48–72 часов у пациентов без иммунокомпрометации с инфекцией ВДП. Также хорошо известно, что классические проявления трахеита, ларингита, острого бронхита, ОРВИ маскируют клинические проявления атипичной пневмонии, в связи с чем на постановку этого диагноза затрачивается гораздо большее время в отличие от типичной пневмонии. Имеются сообщения о доминирующей роли микоплазмы (20–30%) у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания и часто болеющих детей. Так, в 2013 г. Европейской академией аллергии и клинической иммунологии продемонстрировано, что некоторые вирусы и бактерии ассоциированы с развитием и обострением бронхиальной астмы, и на долю микоплазм и хламидий у детей в возрасте 6–17 лет приходится приблизительно 25% [17, 18]. Эпидемиологические исследования акцентируют значение микоплазменной и хламидийной инфекции, наряду с условно-патогенной и герпесовирусной инфекциями, у детей с ларингитом, бронхитом и пневмонией [17, 19–23]. Также частота выявления атипичной флоры у детей с рецидивирующими ОРЗ достигает 54% по сравне-

нию со здоровыми, где это значение составляет менее 4% [17]. Авторами высказано предположение, что именно атипичные микроорганизмы играют определенную роль в хронизации процесса инфекций дыхательных путей. В этих исследованиях была продемонстрирована клиническая эффективность макролидов, превосходящая бета-лактамы, независимо от возраста и клинического диагноза. Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, являются макролиды и респираторные фторхинолоны. Следует отметить, что для макролидов характерно не только антибактериальное, но и противовоспалительное и иммуномодулирующее свойство, что вместе с хорошим профилем безопасности делает макролиды очень привлекательными [24]. Не менее значимым является и ограниченное использование фторхинолонов в педиатрической практике или их использование у детей только по жизненным показаниям. Также нельзя не отметить проблему существования бактериальных биопленок – структур, которые являются существенными факторами вирулентности микроорганизмов при хроническом течении среднего отита, тонзиллита, синусита [25–28]. Способность микроорганизмов образовывать такие сообщества является одной из возможных причин неэффективности антибиотикотерапии. К числу антибиотиков, способных преодолеть липидный слой биопленки, относятся фторхинолоны [29], а 14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок, обеспечивающего адгезию бактерий на биологические поверхности [30, 31].

**Bordetella pertussis.** Еще одной проблемой является длительный кашель, который, несмотря на проводимую вакцинацию, нередко обусловлен коклюшем. *B. pertussis* выявляется в 17–37% случаев длительного кашля [17]. В результате 12 рандомизированных и псевдорандомизированных контролируемых исследований с 1720 участниками, описанных в Кокрейновском обзоре, показано, что краткосрочные курсы азитромицина (в течение 3 дней) или кларитромицина (7 дней) не уступают по эффективности 14-дневному курсу эритромицина, но отличаются меньшей частотой нежелательных лекарственных реакций [32].

Таким образом, несмотря на то что макролиды перестали занимать ведущие позиции при заболеваниях ВДП, они не стали от этого менее значимы и продолжают активно использоваться в ситуациях, когда вероятность атипичной флоры или *B. pertussis* наиболее высока.

**Инфекции ВДП при сахарном диабете (СД).** Этиопатогенетическое лечение, несомненно, должно учитывать и особенности протекания инфекционного процесса верхних дыхательных путей у некоторых групп пациентов. Таковыми являются, например, лица, страдающие сахарным диабетом (СД). Они требуют особо пристального внимания и со стороны оториноларингологов, и со стороны эндокринологов. Бактериальные инфекции приводят к метаболическим нарушениям и декомпенсации углеводного обмена, что, в свою очередь, утяжеляет воспалительный процесс и способствует появлению осложнений [33]. Для больных СД, независимо от типа, характерна повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, связанная с наруше-

нием иммунного статуса, что характеризуется изменением как клеточного, так и гуморального иммунитета. У них отмечается снижение таких показателей, как фагоцитарное число и фагоцитарный индекс моноцитов и нейтрофилов, уменьшается фагоцитарная активность [34, 35]. Характерно нарушение защитных свойств слизистых оболочек вследствие их сухости при декомпенсации СД и снижения мукоцилиарного клиренса, а также развития микроциркуляторных расстройств [36]. Известно, что все виды нарушений углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе, постпрандиальная гипергликемия, СД – достоверно сопряжены с воспалением. При этом более высокие уровни гликозилированного гемоглобина ассоциированы с большей интенсивностью воспалительной реакции, что сопровождается рисками развития гнойных осложнений и замедлением репаративно-регенерационных процессов [37].

Как было изложено выше, в развитии острых и хронических риносинуситов и отитов ведущая роль принадлежит *S. pneumonia* и *H. influenza*, однако нередко у пациентов с СД возбудителями могут стать грамположительные микроорганизмы: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*; грамотрицательные бактерии *E. coli*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*; анаэробы *P. mirabilis*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp., грибковые микроорганизмы родов *Aspergillus*, *Mucor* [38]. Возникновение тяжело протекающего некротизирующего (злокачественного) наружного и среднего отита часто встречается среди больных СД (86–90%) и вызвано *P. aeruginosa* [39]. При развитии инфекционно-воспалительного процесса в ЛОР-органах на фоне декомпенсации СД отмечено затяжное течение заболевания с высоким риском развития гнойных осложнений [36].

У иммуноскомпрометированных пациентов, включая пациентов с СД, стартовая антибактериальная терапия при обострении хронических заболеваний со стороны ЛОР-органов должна быть ориентирована на грамотрицательную флору. При неосложненном течении используют амоксициллин-клавуланат, или цефалоспорины 3–4-го поколений, или респираторные фторхинолоны. При развитии некротизирующего отита препаратами выбора являются ципрофлоксацин + рифампицин, альтернативными – имипенем, цефтазидим + амикацин или цефоперазон/сульбактам + амикацин. Длительность терапии должна составлять не менее 2 недель [40].

Поскольку больные СД часто имеют нарушения функции почек, связанные с диабетической нефропатией, необходимо корректировать дозу антибиотиков в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. Очень важно добиться компенсации углеводного обмена. Для этого больным должна быть увеличена доза инсулина, а пациентам, находящимся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, рекомендован перевод на инсулинотерапию под контролем гликемии. Для улучшения управляемости уровнем глюкозы целесообразна дробная терапия инсулинами короткого действия или беспиковыми инсулинами, например аналог человеческого инсулина гларгин. После разрешения воспалительного процесса можно вернуться на привычный пациенту режим сахароснижающей терапии.

Определенный интерес представляют широко используемые в терапии риносинуситов топические стероиды (EPOS-2012, уровень доказательности Ib). По данным обзора Cochrane, топические стероиды позволяют улучшить клинические результаты лечения риносинуситов [41]. Они обладают противовоспалительным и противоотечным действием, способны подавлять выработку слизи и выход жидкости из сосудистого русла, а также уменьшают нейrogenные факторы воспаления. Кортикостероиды не действуют на нейтрофилы и макрофаги, не изменяя, таким образом, иммунный ответ на бактериальную инфекцию, поэтому гнойный воспалительный процесс не является противопоказанием для назначения современных топических кортикостероидов [42]. Для пациентов, страдающих СД, крайне важна не только эффективность, но и безопасность этих препаратов. Низкая биодоступность топических стероидов при интраназальном применении сводит практически к минимуму системные побочные эффекты. Так, при применении топических стероидов не зафиксированы изменения уровня АКТГ и кортизола, однако имеются данные о появлении симптомов гиперкортицизма при неправильном применении и при многократном превышении дозы, из-за чего может возникнуть системная абсорбция [43].

**НПВС при заболеваниях ВДП и челюстно-лицевой хирургии.** Любое инфекционное заболевание сопровождается воспалением и болевым синдромом, при этом заболевания ВДП не являются исключением, что нередко заставляет пациентов в острой стадии заболевания ЛОР-органов прибегать к использованию нестероидных противовоспалительных препаратов. Основные показания для применения НПВП представляют широкий спектр воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. НПВП применяются в основном в качестве симптоматической терапии, уменьшения боли, воспаления и снижения температуры. Анальгетический эффект группы НПВП обусловил их применение при болевом синдроме различной локализации: головная и зубная боль, люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит, болевой синдром при онкологических заболеваниях, посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением. НПВП применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов с выраженным болевым синдромом (в составе комплексной терапии): фарингите, тонзиллите, отите, лихорадочном синдроме при простудных заболеваниях и гриппе.

Подтверждение эффективности применения НПВС при данной патологии нашло отражение в нескольких клинических исследованиях. В клинических рекомендациях EPOS использование НПВС и ацетилсалициловой кислоты рекомендовано при вирусном и поствирусном остром риносинусите с противовоспалительной целью (уровень доказательности Ib) [44].

На фармацевтическом рынке существуют оригинальные препараты (бренды) и воспроизведенные (дженерики, или генерики). С 2013 г. в России зарегистрирован аналог нимесулида – препарат Нимесан (компания «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд», Индия).  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 1–2 часа, 98% дозы выводится с мочой в течение

24 часов. Доказанная эффективность и безопасность в сочетании с удобством формы (таблетки Нимесана имеют уникальную среди нимесулидов треугольную форму, легко делятся и растворяются уже в ротовой полости) и доступностью цены позволяют рекомендовать нимесулид (Нимесан) к широкому клиническому применению в РФ.

Имеются указания об эффективности селективных ингибиторов ЦОГ2 в терапии заболеваний ЛОР-органов. Так, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование нимесулида по сравнению с бензидамином у 50 амбулаторных пациентов с острым отитом и синуситом показало, что применение нимесулида в составе комплексной терапии привело к немедленному и значительному уменьшению всех признаков воспаления, головной боли и понижению температуры, которые достигали почти полного разрешения в течение 10 дней. Переносимость нимесулида была лучше, чем бензидamina: один случай изжоги умеренной степени и сонливость на фоне приема нимесулида по сравнению с 11 эпизодами жалоб на ощущение дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, сухости во рту, сонливость, которые были связаны с использованием бензидamina [45]. При проведении двойного слепого сравнительного исследования эффективности нимесулида (100 мг 2 раза в день) по сравнению с напроксеном (500 мг 2 раза в день) у 53 взрослых пациентов с небактериальным острым тонзиллитом и фарингитом было продемонстрировано превосходство нимесулида над напроксеном, которое выразалось в более быстром и полном разрешении основных признаков воспаления к концу терапии (7–8-е сутки). При оценке профиля безопасности было показано, что при приеме нимесулида не зарегистрировано ни одного пациента с нежелательными реакциями в отличие от пациентов, принимавших напроксен, сообщавших о 2 эпизодах болей в эпигастрии умеренной интенсивности [46]. Выраженный быстрый и полный противовоспалительный и обезболивающий эффект делают привлекательным применение нимесулида в послеоперационном ведении пациентов. Так, в двойном слепом исследовании применения нимесулида 200 мг/сут или напроксена 500 мг/сут у пациентов после проведения операций на ЛОР-органах было показано, что оба препарата способны предотвратить развитие или уменьшение признаков и симптомов воспаления (спонтанная боль, затруднение при жевании и глотании, припухлость, гиперемия, мышечные контрактуры, плохое качество сна), при этом эффективность нимесулида была выше, чем у напроксена, хотя оба препарата переносились одинаково хорошо [47]. Отечественное исследование по оценке эффективности препаратов кетопрофена и нимесулида на различных стадиях послеоперационного периода при операциях на околоносовых пазухах и в полости рта показало, что нимесулид по сравнению с кетопрофеном обеспечивает лучший противовоспалительный эффект, и при его применении возможна ранняя отмена антибактериальных препаратов [48]. Безопасность нимесулида в сочетании с удобством лекарственной формы и доказанной эффективностью позволяет его рекомендовать на различных сроках ведения пациентов в послеоперационном периоде в челюстно-лицевой хирургии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционные заболевания ДП по-прежнему находятся в фокусе внимания, что обусловлено их распространенностью, риском развития осложнений, особенностями выбора стартовой антибактериальной терапии в условиях растущей резистентности микроорганизмов, а также обязательной оценкой коморбидного фона и сопутствующей терапии. Согласно стратификации СКАТ, при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска наличия резистентной флоры целесообразно и экономически оправданно назначение антибиотика, способного подавить наиболее актуальных возбудителей заболевания: амоксициллин 1,5–2 г/сут или амоксициллин/клавуланат в стандартных дозах 4:1 или 7:1. У ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить недавний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков. С целью преодоления устойчивости штаммов пневмококка пациентам с факторами риска резистентности следует рекомендовать амоксициллин/клавуланат в высоких дозах 14:1 (до 3–4 г/сут по амоксициллину); возможно назначение цефалоспоринов II–III поколения: цефдиторена 400 мг/сут, цефуроксима аксетила 1 г/сут, цефтибутена 400 мг/сут, цефиксима 400 мг/сут, цефтриаксона в дозе 2–4 г/сут в/в. При аллергии на пенициллины и цефалоспорины используют макролиды: кларитромицин 500 мг – 1 г/сут, джозамицин 1–2 г/сут, азитромицин (Азитрал) 500 мг/сут. Также макролиды остаются незаменимыми препаратами в клинических ситуациях с подозрением на присутствие атипичных микроорганизмов или при коклюше. К антибактериальным препаратам, к которым практически не отмечается устойчивости среди респираторных патогенов, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (500 мг–1 г/сут), в связи с чем данные препараты являются средствами второго выбора [49, 50].

Назначая любые препараты, в том числе и АБТ, следует оценивать тяжесть течения основного заболевания, сопутствующую патологию и прием других лекарственных препаратов. Выбирая АБТ, в первую очередь мы задумываемся об эффективности проводимой терапии, при этом риски возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) обычно уходят на второй план. За исключением анафилаксии, они бывают ожидаемыми и требуют клинического и/или лабораторного мониторинга. При этом тщательный сбор фармакологического анамнеза, совокупная оценка сопутствующей терапии, наличие коморбидности, знание клинической фармакологии позволяют минимизировать НЛР, мониторировать и профилактизировать их развитие и своевременно предпринимать меры для их ликвидации. Не следует пренебрегать клинической оценкой изменений со стороны центральной нервной системы в случае применения фторхинолонов или жалобами на дисфункцию органов ЖКТ, возникновение которых не всегда обусловлено дисбиозом кишечника. Так, клавуланат стимулирует кишечную

моторику, а макролиды активируют мотилиновые рецепторы. Важное клиническое значение имеет способность лекарственных средств и фитопрепаратов ингибировать или индуцировать изоферменты цитохрома P450 и/или влиять на транспортеры (гликопротеин P) [51, 52]. Не следует заблуждаться, что короткий курс АБТ не способен вызвать нежелательные межлекарственные взаимодействия с другими препаратами или препаратами растительного происхождения. Так, хорошо известно, что кларитромицин в комбинации с варфарином способен увеличить риски кровотечений за счет способности ингибировать CYP3A4. Другим примером могут служить респираторные фторхинолоны, которые не зависят от печеночного метаболизма, но для которых гликопротеин P является субстратом. Так, наше собственное исследование фармакокинетики респираторных фторхинолонов (левофлоксацина 500 мг) у пациентов с инфекцией дыхательных путей в комбинации с индукторами гликопротеина P (зверобоем продырявленным) показало, что концентрация этого антибиотика достигала минимально допустимых значений ( $C_{\max}$   $4,1 \pm 0,4$  мкг/мл), что находит подтверждение в других исследованиях [53–55].

В практике любого врача, в том числе и отоларинголога, проблема обезболивания и применения противовоспалительных препаратов не является этиологически значимой, но из-за этого не становится менее актуальной. В качестве симптоматической и патогенетической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, ликвидации болевого синдрома после хирургических вмешательств целесообразно применять препараты из группы НПВС. Оценивая эффективность и безопасность НПВС в терапии острых ЛОР-заболеваний, следует подчеркнуть, что селективные ингибиторы ЦОГ2, например нимесулид (Нимесан), демонстрируют лучший профиль безопасности по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ при аналогичном анальгезирующем эффекте, а короткие сроки применения сводят к минимуму риски развития НЛР. Наряду с ожидаемыми побочными эффектами, также необходимо учитывать и проблему межлекарственных взаимодействий [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе антибиотика для эмпирической терапии ЛОР-инфекций необходимо отдавать предпочтение препаратам, которые высокоактивны в отношении предполагаемых возбудителей, создают эффективные терапевтические концентрации в тканях и жидкостях органов дыхания с минимальным риском индукции резистентности. Препараты должны обладать оптимальным профилем безопасности и быть удобными в применении. Планируя лечение, следует учитывать коморбидные состояния и сопутствующую терапию, которые в ряде случаев могут клинически значимо повлиять на эффективность и безопасность терапии.

Применение НПВС, в том числе нимесулида (Нимесан), требуется в тех случаях заболеваний верхних дыхательных путей, когда необходимо быстрое облегчение состояния и функциональное восстановление пациентов, что связано со способностью препарата быстро оказывать обезболивающий и противовоспалительный эффект.



## НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату\*  
Производство по GMP\*\*

За дополнительной информацией  
обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:  
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



\* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз

\*\* Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

- Актуальные проблемы терапии ЛОР-заболеваний. Результаты X Научно-практической конференции. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, 2012, 2.
- Свиштушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему. *РМЖ*, 2014, 9: 643.
- van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JWA, de Steenhuijsen Piters WAA, Bosch AATM, van Gils EJM, et al. (2012) Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. *PLoS ONE* 7(10): e47711. doi:10.1371/journal.pone.0047711.
- СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) [http://www.antimicrob.net/upload/files/strategy\\_201672.pdf](http://www.antimicrob.net/upload/files/strategy_201672.pdf).
- Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(2): 195-9.
- Заплатников А.Л., Кориод Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2).
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса б-лактамов. *РМЖ (Болезни дыхательных путей. Антибиотики)*, 2007, 15(7): 572.
- Свиштушкин В.М., Мустафаев Д.Б. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение? *РМЖ. Отоларингология*, 2016, 4: 212-216.
- Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск. 2005: 32-40.
- Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксицилина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология*, 2008, 2.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): 1-17. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis629>.
- Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации 2016 г. *Consilium Medicum Педиатрия (Прил.)*, 2016, 04: 10-20.
- Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consilium Medicum*, 2007, 1: 75-79.
- Kasper DL, Fauci AS. *Harrison's infectious diseases*. 2nd Edition. Medical, 2012. p. 192, 519,740, 744.
- Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). *РМЖ*, 2015, 3: 115.
- Национальное руководство по оториноларингологии. Под редакцией В.Т. Пальчуна. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2008. С 654, 655, 675.
- Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей:новый взгляд на старые проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2009, 11(2): 143-47.
- Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(6): 108-13.
- Wu Z, Li Y, Gu J, Zheng H et al. Detection of viruses and atypical bacteria associated with acute respiratory infection of children in Hubei, China. *Respirology*, 2014, 19(2): 218-24. doi: 10.1111/resp.12205. Epub 2013 Nov 20.
- Sung RY, Chan PK, Tsen T, Li AM, Lam WY, Yeung AC, Nelson EA. Identification of viral and atypical bacterial pathogens in children hospitalized with acute respiratory infections in Hong Kong by multiplex PCR assays. *J Med Virol*, 2009, J81(1): 153-9. doi: 10.1002/jmv.21364.
- Grassi T, Mancini F, Ciervo A, Vescio MF, Ghazal A et al. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, and influenza in children with respiratory infections in Alexandria, Egypt. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 13, 8(3): 379-83. doi: 10.3855/jidc.4458.
- Pandey A, Chaudhry R, Nisar N, Kabra SK. Acute respiratory tract infections in Indian children with special reference to Mycoplasma pneumoniae. *J Trop Pediatr*, 2000, 46(6): 371-4.
- Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2017, 62(2): 72-76
- Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Под ред. Федосеева Г.Б. С-Петербург: Нормед-издат. 1998.
- Jensen RG, Johansen HK, Bjarnsholt T, et al. Recurrent otorrhea in chronic suppurative otitis media: is biofilm the missing link? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017 May 2.
- Homøe P, Bjarnsholt T, Wessman M, et al. Morphological evidence of biofilm formation in Greenlanders with chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009 Oct, 266(10): 1533-8.
- Cirkovic I, Pavlovic B, Bozic DD, et al. Antibiofilm effects of topical corticosteroids and intranasal saline in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps depend on bacterial species and their biofilm-forming capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017 Apr, 274(4): 1897-1903.
- Kosikowska U, Korona-Głowniak I, Niedzielski A et al. Nasopharyngeal and Adenoid Colonization by Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in Children Undergoing Adenoidectomy and the Ability of Bacterial Isolates to Biofilm Production. *Medicine (Baltimore)*, 2015 May, 94(18): e799.
- Международная научно-практическая конференция «Управление антимикробными препаратами и инфекционный контроль» Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. Москва, 2016.
- Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М., Атлашкин Д.Н. Макролидные антибиотики и их место в лечении бактериальных инфекций верхних дыхательных путей. doi: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-52-56>.
- Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004: 253-70.
- Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 25(1): CD004404. DOI 10.1002/14651858.CD004404.pub2.
- Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *N Infect Dis Clin North Am*, 2007, 21(3): 617-38.
- Юшкина М.А. Особенности течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом [http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-techeniya-gnoyno-vozpalyitelnyh-zabolevaniy-lor-organov-u-bolnyh-saharnym-diabedom#ixzz4j3mqwe6D](http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-techeniya-gnoyno-vozpalyitelnyh-zabolevaniy-lor-organov-u-bolnyh-saharnym-diabedom).
- Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012 Mar, 16(Suppl1): S27-S36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
- Бирюкова Е.В., Гуров А.В., Юшкина М.А. Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов. *Сахарный диабет*, 2012, 2: 54-59.
- Процаев К.И., Ильинский А.Н., Зезюлин П.Н., Филиппов С.В. Нейроиммуноэндокринные аспекты хронического воспаления в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого возраста. <http://gerontology.esrae.ru/9-100>.
- Бойкова Н.Э., Эльзун Г.Б. Острая гнойная патология ЛОР-органов: подходы к лечению. *РМЖ*, 2009, 2: 78.
- Rubin GJ, Bransletter BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotizing) external otitis: clinical, radiological and anatomic correlations. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, 4: 34-39.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1906-12.
- Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 4: CD005149.
- Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свиштушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб. Полифорум Групп, 2014.
- Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): e146-57. doi:10.2500/ajra.2013.27.3950.
- EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012) [http://www.south-easternstatesrhinology.org/files/2013\\_SpeakerTalks/EPOSpocketguide2012.pdf](http://www.south-easternstatesrhinology.org/files/2013_SpeakerTalks/EPOSpocketguide2012.pdf).
- Milvio C. Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: a double-blind controlled study with benzydamine. *J Int Med Res*, 1984, 12(6): 327-32.
- Nouri E, Monti T. Nimesulide granules for the treatment of acute inflammation of the ear, nose or throat. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 103-6.
- Ferrari Parabita G, Zanetti U, Scalvini F, Rossi D, Scari-cabarozzi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 171-3.
- Саватеева Д.М., Коженков К.А. Современные тенденции в лечении острого среднего отита. *Медицинский совет*, 2016, 18: 80-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-80-85>.
- Утвержденные клинические рекомендации РФ по острому среднему отиту. <http://glavotolar.ru/documents/>
- Клиническая фармакология: учебник для вузов. Под ред. В.Г. Кукеса, 4-е издание, перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.
- Сычѳв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*, 2016, 2: 4.
- Цыганко Д.В. Доклад на I Московском форуме молодых фармакологов, организованном Секцией молодых ученых Общества фармакогенетики, фармакогеномики и персонализированной терапии в рамках конференции «Вотчаловские чтения».
- Iwasaki M, Koynagi S, N Suzuki, Katamune S, Matsunaga N, Watanabe, Takahashi M, T Izumi, Ohdo S. Daily modulation in intestinal absorption of P-glycoprotein substrates in monkeys. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(1): 29-37. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.114.096735>.
- Naruhashi K, Tamai I, et al. Active intestinal secretion of new quinolone antimicrobials and the partial contribution of P-glycoprotein. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(5): 699-709.
- [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html).