

С.Г. РОМАНЕНКО, к.м.н., А.В. ГУРОВ, д.м.н., Г.Н. ИЗОТОВА, к.б.н., Н.Л. КУНЬСКАЯ, д.м.н., профессор, С.В. ЯКОВЛЕВ,
ГБУЗ «МНПЦ оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Актуальность проблемы острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) не вызывает сомнения. По данным отечественных и зарубежных авторов, от 0,5 до 6% случаев ОРВИ осложняются бактериальной инфекцией околоносовых пазух и до 15% – острым средним отитом [1, 2].

Из всех пациентов, обращающихся за медицинской помощью к ЛОР-врачу, особую категорию представляют беременные в связи со сложностями подбора адекватной терапии.

Ключевые слова: верхние дыхательные пути, острые воспалительные заболевания, беременность, антибактериальные препараты

Основными вопросами, которые встают перед врачом при лечении беременных с патологией ЛОР-органов, являются сама необходимость и сроки назначения антибактериального препарата (АБП), способ его применения (местно или системно), дозировка, путь введения и длительность лечения. И, безусловно, какой собственно препарат предпочесть. Выбор препарата в данной ситуации серьезно ограничен возможным риском его тератогенного воздействия. Кроме того, изменения в организме беременной оказывают значимое влияние на фармакокинетику АБП, что также является фактором, требующим особого внимания при назначении антибактериальной терапии.

Показания для назначения АБП у беременных в целом не отличаются от таковых у других пациентов. АБП применяются при доказанном наличии или высоком риске развития бактериальной инфекции. В первую очередь об этом свидетельствует клиническая картина заболевания (данные анамнеза, жалобы, результаты осмотра и клинико-лабораторные показатели), наличие сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск бактериальной инфекции (иммунодефицитные состояния, сахарный диабет, бронхиальная астма и др.).

Как и у остальных категорий больных, АБП необходимо назначать сразу же после подтверждения или при уверенности наличия бактериальной инфекции. Ответить на остальные вопросы (способ введения препарата, дозировка и путь введения, название препарата и длительность лечения) можно лишь опираясь на знание фармакокинетики того или иного АБП.

Целью антибактериальной терапии является эрадикация микроорганизмов из очага воспаления, что невозможно без достижения терапевтической концентрации препарата в тканях-мишенях. При этом стоит особо отметить, что физиологические изменения организма беременной существенно влияют на фармакокинетику химиотерапевтических препаратов. Вследствие включения маточно-плацентарного круга кровообращения и наличия отеков во 2–3-м триместре беременности происходит увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) на 25% от исходного, а плод и амниотическая жидкость

создают дополнительные объемы распределения, что ведет к увеличению объема распределения препарата в организме. Напомним, что объем распределения V_d ($V_d = D/Co$) – условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная начальной концентрации в сыворотке крови (Co). Также в 1-м и 2-м триместре беременности увеличивается почечный кровоток (I триместр – на 35% от исходного, II триместр – на 10% от исходного), уменьшающийся к III триместру, что усиливает элиминацию лекарственного препарата из организма. Все вышеперечисленное способствует снижению терапевтической концентрации АБП при назначении его в стандартных дозировках.

Исходя из этого, доза АБП должна быть выше среднетерапевтической у пациентов того же возраста из-за снижения его концентрации в крови и тканях (в противном случае снижается эффективность антибактериальной терапии и повышается риск селекции резистентных штаммов). Продолжительность лечения должна быть не менее 7 дней, а оптимально – 10 дней для достижения полной эрадикации патогенных микроорганизмов (кроме 15-членных макролидов, для которых допустимы 3–4-дневные курсы терапии). При назначении препарата необходимо учитывать степень риска воздействия лекарственного средства на плод согласно критериям FDA (Food and Drug Administration, USA). Исходя из рекомендаций FDA, все антибактериальные препараты можно разделить на группы по допустимости применения их у беременных (табл. 1, 2).

Таблица 1. Категории (FDA) лекарственных средств по степени риска для плода

Категория	Характеристика	Применение
A	Отсутствие риска (эксперимент + ККИ (контролируемые клинические исследования))	Возможно
B	В эксперименте нет риска, ККИ не проводились	Возможно
C	В эксперименте риск есть, в клинике нет достаточных данных	Допустимо Польза > риск
D	В эксперименте и клинике риск установлен	По жизненным показаниям
X	Очень высокий риск	Противопоказано

Источник: FDA

Терапия должна быть по возможности ступенчатой (сначала парентеральные формы с последующим переходом на пероральный прием на 3–4-е сутки). При этом необходимо следовать принципу разумной достаточности. «Достаточность» спектра для воздействия на наиболее значимые возбудители, преодоление возможной устойчивости штаммов, достижение эрадикации возбудителя, более быстрое уменьшение симптомов заболевания, предотвращение бактериальных осложнений, снижение риска хронического течения и минимальное воздействие на нормальную микрофлору.

Основными ошибками при лечении беременных являются назначение АБП в низких дозах (ниже среднетерапевтических), несоблюдение режима дозирования препарата, короткий срок лечения (менее 5 дней), позднее назначение антибактериального препарата, пренебрежение местными формами и назначение пробиотиков одновременно с АБП.

К препаратам, противопоказанным к применению у беременных, относятся фторхинолоны из-за риска поражения хрящей у плода (противопоказаны в любые сроки беременности); ко-тримоксазол, вызывающий желтуху новорожденных и оказывающий тератогенное воздействие (противопоказан в любые сроки беременности); метронидазол, оказывающий эмбриотоксическое действие в I триместре беременности. Среди макролидов противопоказан в течение всей беременности кларитромицин, поскольку он оказывает тератогенное действие. При применении эритромицина на любых сроках беременности отмечается тенденция к повышению риска возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы [9]. Отсутствуют данные о воздействии на плод рокситромицина и мидекамицина.

Вместе с тем следует отметить, что современные макролиды – джозамицин, азитромицин и спирамицин показали свою безопасность и могут назначаться в течение всей беременности. Особого внимания среди этих средств заслуживает спирамицин, являющийся классическим представителем 16-членных макролидов. Он обладает высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*,

Таблица 2. Категории АБП по степени риска для плода (С.В. Яковлев, 2009)

Группы АБП	Категория	Применение
Пенициллины	B	Средства выбора
Цефалоспорины	B	Средства выбора
Макролиды	B – C	С осторожностью
Аминогликозиды	C – D	По жизненным показаниям
Хинолоны	C	Запрещены
Тетрациклины	D	Запрещены
Метронидазол	C	Лучше не использовать
Сульфаниламиды	D	Запрещены
Левомецетин	D	Запрещен

Haemophilus influenzae, включая большинство штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, а также в отношении атипичных микроорганизмов и простейших. Это обстоятельство представляется весьма значимым, поскольку, по данным российских и зарубежных авторов, основными возбудителями острого синусита и острого отита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, на долю которых приходится 60–80% всех случаев заболевания, причем за последние 50 лет этиология их не практически не изменилась [6, 7], и вирусы (40–60%), а основным возбудителем тонзиллярной патологии является *Streptococcus pyogenes* (БГСА).

Несомненным достоинством спирамицина является и его способность проявлять не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие при условии достижения адекватной концентрации в очаге инфекции. По данным исследований, эффективность спирамицина в клинике превышает его эффекты *in vitro*, что объясняется комплексом факторов: созданием высоких и длительно сохраняющихся концентраций в тканях, внутриклеточным накоплением, а также высокими концентрациями в нейтрофилах и макрофагах. Спирамицин обладает выраженным постантибиотическим



Доверяя самое главное

veropharm

Спирамицин-веро

таблетки 3,0 млн. ЕД № 10

- Доказанная безопасность применения на всех сроках беременности
- Рекомендован для лечения инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у беременных с I триместра*

*Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского, М., 2007

эффектом, т. е. он сохраняет бактериостатический эффект даже после снижения концентрации препарата. В этом отношении спирамицин превосходит другие макролиды. Для спирамицина характерны также иммуномодулирующие эффекты [8].

В России, по данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, проводимого НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности в 1999–2005 гг., уровень устойчивости пневмококков к спирамицину варьировал от 2% в 1999–2000 гг. до 4,5% в 2004–2005 гг. По данным того же исследования, *Streptococcus pneumoniae* обладает достаточно высокой устойчивостью к незащищенным пеницилинам и в минимальной степени к защищенным аминопеницилинам и цефалоспорином III поколения [4]. При этом резистентность *Haemophilus influenzae* к амоксициллину составляет до 10% штаммов [5]. Необходимо особенно подчеркнуть, что резистентность к пеницилинам БГСА в мировой литературе не описана.

Исходя из вышеизложенного, практические рекомендации по назначению АБП при острой воспалительной патологии ВДП у беременных можно сформулировать следующим образом.

При остром синусите препаратами выбора являются β-лактамы. В случае нетяжелого течения, отсутствия риска резистентных возбудителей предпочтительно назначение амоксициллина 500–750 мг 3 раза в сутки или цефуроксима аксетила по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. В качестве альтернативной терапии средством выбора может являться спирамицин, представленный на российском рынке препаратом Спирамицин-веро, 3 млн МЕ 3 раза в сутки, либо азитромицин 500–1000 мг 1 раз в сутки, либо джозамицин – 1 000 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. В случае тяжелого течения или если имеется риск наличия резистентных возбудителей, следует отдавать предпочтение защищенным аминопеницилинам или цефалоспорином III поколения – амоксициллин/клавуланат 1 000 мг 2 раза в сутки – 10 дней, цефтриаксон в/м 1 г 1 раз в сутки (при тяжелой инфекции до 2 г в сутки) – 7 дней или цефиксим 400 мг 1 раз в сутки – 7–10 дней. Также не следует забывать о механической сана-

ции очага инфекции методом пункции верхнечелюстных пазух, которая должна проводиться при любой тяжести течения заболевания.

В случае острого среднего отита рекомендации сходны с таковыми при остром синусите ввиду идентичности флоры, однако не следует забывать о катетеризации слуховой трубы.

При ангине, учитывая риск наличия БГСА-инфекции, средствами выбора являются аминопеницилины и цефалоспорины: амоксициллин 500–750 мг 3 раза в сутки – до 10 дней, цефуроксим-аксетил 500 мг 2 раза в сутки – 7 дней или амоксициллин/клавуланат 1 г 2 раза в сутки – 10 дней (если в анамнезе есть данные о приеме АБП в ближайшие 3 месяца). В качестве альтернативы можно использовать макролиды – Спирамицин-веро 3 млн МЕ 3 раза в сутки – 7–10 дней или джозамицин 1 г 2 раза в сутки 7–10 дней.

При вирусной природе острого ларингита, а также при травматическом повреждении, в т. ч. и термического характера, системная антибактериальная терапия может быть заменена на местную. Наиболее эффективным методом доставки АБП к очагу является аэрозольтерапия раствором Мирамистина с возможностью добавления дексаметазона для достижения противовоспалительного эффекта, а также эндоларингеальные вливания раствора Мирамистина с добавлением дексаметазона или гидрокортизона на слизистую оболочку гортани или в место вскрытия абсцесса надгортанника при его наличии, ежедневные ревизии полости абсцесса. При подострой форме ларингита, а также при инфильтративной и флегмонозной форме помимо хирургического лечения показана системная антибактериальная терапия. При этом, если заболевание вызвано гемофильной палочкой, лечение следует начинать с цефалоспоринов II или III поколения или защищенных аминопеницилинов: амоксициллин/клавуланат 1 г 2 раза в сутки – 7 дней, цефтриаксон в/м 1 г 2 раза в сутки – 7 дней, цефотаксим до 2 г 3–4 раза в сутки – 7 дней, цефуроксим 0,75–1,5 г каждые 8 часов – 7 дней или цефиксим 400 мг 1 раз в сутки – 7–10 дней.

В случае пневмококковой природы заболевания лечение следует начинать с цефалоспоринов II–III поколения по схемам, описанным выше.



ЛИТЕРАТУРА

1. Canadian Family Physician. May 2011. – V. 57. – №5. – P. 565–567.
2. Osguthorpe J. D., Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina Am Fam Physician. 2001 Jan 1; 63(1): 69–77.
3. Козлов Р. с соавт. КМАХ, 2006 г. ИССЛЕДОВАНИЕ ПеГАС-II, 2004–2005 гг.
4. Jansen W., e.a. J Antimicrob Chemother. 2006; 58: 873–7.
5. Козлов С.Н. и др. Фармакотерапия острого среднего отита у взрослых // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – №2.
6. Leibovitz E., Jacobs M.R., Dagan R. Haemophilus influenzae: A significant Pathogen in Acute Otitis Media. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23(12): 1142–52.
7. Срачунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной химиотерапии (классика и современность) // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. – 2005. – Т. 7. – № 3. – С. 286–297.
8. Стецок О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. Применение спирамицина в современной клинической практике. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2009. – Т. 11. – № 3. – С. 218–235.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.