

УДК 616/216-002-085.281-001

Фармакотерапия острого среднего отита у взрослых в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

С.Н. Козлов¹, С.А. Рачина¹, О.А. Егорова¹, И.В. Гудков¹, Л.А. Емельянова², О.В. Дмитренко³, Т.Ф. Добровольская⁴, А.А. Карамышева⁵, В.Б. Кузин⁶, Э.А. Ортенберг⁷, Ш.Х. Палютин⁸, С.А. Чемезов², Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

² Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

³ Приморская краевая клиническая больница, краевой центр клинической фармакологии, Владивосток

⁴ Рязанская областная клиническая больница, Рязань

⁵ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

⁶ Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

⁷ Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

⁸ Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Проанализировано 1489 случаев лечения острого среднего отита (ОСО) у амбулаторных пациентов в возрасте от 16 до 83 ($55,6 \pm 14,8$) лет в 8 городах России.

Наиболее часто применялись антибактериальные препараты (АБП) для системного применения (79,7%), местные препараты для лечения заболеваний уха (61,3%), антигистаминные (44,1%) и интраназальные (37,5%) препараты, ЛС для лечения заболеваний горла (23,5%), АБП для местного применения (22,3%). Из системных АБП чаще всего назначались ампициллин (17,6%), доксициклин (16,7%), амоксициллин

(15,3%) и ципрофлоксацин (10,4%). Антимикробная монотерапия использовалась у 93,6%, комбинации АБП – у 6,4% пациентов. В 4,6% случаев проводились повторные курсы антибиотикотерапии.

Выявлены существенные недостатки в тактике фармакотерапии ОСО: нерациональный выбор АБП, применение потенциально токсичных препаратов, а также ЛС, не обладающих клинически доказанной эффективностью.

Ключевые слова: острый средний отит, антибиотикотерапия, фармакоэпидемиология.

Контактный адрес:

Сергей Николаевич Козлов

214019, г. Смоленск, а/я 5

Тел.: (0812) 61 13 01, 61 13 27

Эл. почта: snk@antibiotic.ru

Drug Therapy of Acute Otitis Media in Adult Outpatients: Results of the Multicenter Pharmacoepidemiological Study

S.N. Kozlov¹, S.A. Ratchina¹, O.A. Egorova¹, I.V. Gudkov¹, L.A. Emelyanova², O.V. Dmitrenok³, T.F. Dobrovolskaya⁴, A.A. Karamysheva⁵, V.B. Kuzin⁶, E.A. Ortenberg⁷, S.K. Palyutin⁸, S.A. Tchemezov², L.S. Stratchounski¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

² Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

³ Vladivostok Regional Hospital, Vladivostok

⁴ Ryazan Regional Hospital, Ryazan

⁵ Volgograd State Medical University, Volgograd

⁶ Nizhni Novgorod State Medical Academy, Nizhni Novgorod

⁷ Tyumen State Medical Academy, Tyumen

⁸ Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Drug treatment of adult outpatients with acute otitis media (AOM) were analyzed. A total of 1489 case histories of patients aged from 16 to 83 ($55,6 \pm 14,8$) were included in the study from 8 Russian cities.

The most frequently prescribed groups of drugs were antimicrobials for systemic use (79,7%), otologicals (61,3%), antihistamines (44,1%), nasal preparations (37,5%), throat preparations (23,5%), and antimicrobials for local use (22,3%). The most common antimicrobials prescribed were ampicillin (17,6%), doxycycline (16,7%), amoxicillin (15,3%), and ciprofloxacin (10,4%). Mono-

therapy with antimicrobials was used in 93,6% of cases, and their combinations in 6,4% of cases. Two courses of antimicrobial therapy were prescribed to 4,6% of patients.

The study has shown significant shortcomings of current approaches to drug therapy for AOM: inappropriate choice of antimicrobials, the use of potentially toxic drugs, use of medications with unproven clinical efficacy.

Key words: acute otitis media, antimicrobial therapy, pharmacoepidemiology.

Введение

Острый средний отит (ОСО) обычно развивается как осложнение респираторных вирусных инфекций и является одним из наиболее частых заболеваний у детей [1]. Распространенность ОСО у взрослых менее изучена, хотя, согласно имеющимся данным, он встречается у них также достаточно часто. Так, в США с развитием ОСО у взрослых пациентов ежегодно связаны около 31 миллиона обращений за медицинской помощью и 20–25% назначений антибиотиков [2].

ОСО имеет преимущественно бактериальную этиологию. Его наиболее частыми возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, на долю которых приходится 60–80% всех случаев заболевания. Примерно у 10% пациентов ОСО может вызывать *Moraxella catarrhalis*, реже β -гемолитический стрептококк группы А и *Staphylococcus aureus*. Около 6% случаев ОСО вызываются вирусами [3–5].

Тактика фармакотерапии при ОСО до настоящего времени остается неоднозначной. С одной стороны, это заболевание имеет склонность к самоизлечению без применения антибиотиков [6], с другой, особенно если возбудителем является *S. pneumoniae*, может вести к развитию таких серьезных

осложнений, как менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса, лабиринтит, парез лицевого нерва, сепсис [7, 8]. В связи с этим современные рекомендации по лечению ОСО включают использование антибактериальных препаратов (АБП), но требуют очень тщательного рассмотрения вопроса о необходимости их назначения, принимая во внимание выраженность и длительность сохранения клинических симптомов [1, 5, 9].

Препаратом выбора при лечении амбулаторных форм ОСО является амоксициллин [5, 9]. В случае отсутствия положительного эффекта после трех дней терапии рекомендуется заменить его на амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. Согласно альтернативному режиму можно сразу назначать амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. При аллергии на β -лактамы антибиотики следует применять «новые» макролиды (азитромицин или кларитромицин) [10, 11].

Целью настоящего исследования было получение объективной информации о существующей практике назначения лекарственных средств (ЛС), в первую очередь системных АБП, при амбулаторном лечении ОСО у взрослых в различных регионах России и оценка рациональности применяемых режимов терапии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне многоцентрового исследования, которое проводилось в 8 городах России – Смоленске, Владивостоке, Волгограде, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Рязани, Тюмени и Ярославле. В каждом центре последовательно отбирались и анализировались амбулаторные карты пациентов старше 16 лет, получавших амбулаторное лечение по поводу ОСО в 2001 г. и не имевших в момент лечения данного эпизода ОСО других инфекционных заболеваний, требующих назначения системных АМП.

На каждый случай ОСО заполнялась индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались инициалы пациента, демографические данные (возраст, пол, масса тела), медицинский анамнез (основное заболевание и его осложнения), назначавшиеся ЛС (торговое название препарата, режим его применения, длительность лечения), нежелательные явления и исход лечения.

Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Лекарственные средства кодировались в соответствии с АТС (*Anatomical Therapeutic Chemical*) классификацией. Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы Excel для Windows 2000 и системы SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2 для Windows).

Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев была выполнена для всех анализируемых показателей.

Для сравнения качественных переменных применялись критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Все статистические тесты выполнялись для уровня статистической значимости (p) 0,05.

Результаты исследования

Проведен анализ амбулаторных карт 1489 пациентов с ОСО, в том числе 648 (43,5%) мужчин и 828 (55,6%) женщин. В 13 случаях (0,9%) в регистрационной карте пол не был указан. Возраст пациентов колебался от 16 до 83 лет, составляя в среднем $55,6 \pm 14,8$ лет.

Наиболее частой формой ОСО был катаральный отит – 1129 (75,8%), намного реже отмечался гнойный отит – 231 (15,5%). В 129 (8,7%) амбулаторных картах форма ОСО не уточнялась. Катаральный ОСО чаще встречался в Смоленске (91%), Тюмени (79%), Екатеринбурге и Нижнем Новгороде (по 77,5%), тогда как гнойный относительно чаще регистрировался в Волгограде (24,3%), Рязани и Владивостоке (по 21,3%).

Осложнения ОСО наблюдались у 68 (4,6%) пациентов, преимущественно в виде острой нейросенсорной тугоухости (2,9%) и мастоидита (0,4%). Острая нейросенсорная тугоухость чаще всего отмечалась в Смоленске (6,3%), а мастоидит – во Владивостоке (1,1%).

Медикаментозная терапия проводилась у 1432 (96,2%) пациентов с ОСО, у большинства из них применялись ЛС 6 фармакологических групп (табл. 1). Наиболее часто использовались АБП для системного применения – у 1140 (79,7%) пациентов. Чаще всего к их назначению прибегали врачи Нижнего Новгорода (100%) и Владивостока (99%), а реже всего – Тюмени (55,9%).

Таблица 1. Препараты, наиболее часто применявшиеся при остром среднем отите, %

Группа препаратов	Всего (n=1432)	См (n=211)	Вол (n=158)	Яр (n=197)	НН (n=197)	Тюм (n=195)	Ряз (n=200)	Вл (n=174)	Ек (n=100)
Антибактериальные препараты для системного применения	79,7	77,7	61,4	71,6	100	55,9	93,5	97,1	79
Местные препараты для лечения заболеваний уха	61,3	49,2	49,4	85,3	76,6	54,4	42,5	62,6	76
Антигистаминные препараты для системного применения	44,1	42,7	13,9	62,4	68,5	45,6	49	22,4	36
Интраназальные препараты	37,5	51,2	7,6	42,6	36	75,3	32,5	13,2	27
Препараты для лечения заболеваний горла	23,5	41,2	11,4	11,2	1,5	57,9	15	32,2	7
Антибактериальные препараты для местного применения	22,3	14,2	23,4	32,5	–	16,9	43	17,2	40

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: См – Смоленск, Вол – Волгоград, Яр – Ярославль, НН – Нижний Новгород, Тюм – Тюмень, Ряз – Рязань, Вл – Владивосток, Ек – Екатеринбург; n – число пациентов

Системная антибактериальная терапия

Всего использовалось более 30 различных АБП (табл. 2). Чаще всего применялись ампициллин, доксициклин и амоксициллин (в 17,6, 16,7 и 15,3% случаев соответственно), причем ампициллин занимал лидирующие позиции в Смоленске (40,3%), Тюмени (41,4%) и Екатеринбурге (27,8%), доксициклин – в Ярославле (31,6%) и Рязани (25,8%), а амоксициллин – в Нижнем Новгороде (37,4%). На последующих местах находились ципрофлоксацин (10,4%), линкомицин (7,9%), ко-тримоксазол (5,2%) и мидекамицин (5,1%). Из особенностей назначения АБП в отдельных центрах обращает на себя внимание высокая частота использования линкомицина в Екатеринбурге (22,2%), Волгограде (17,3%) и Тюмени (16,4%), ко-тримоксазола в Волгограде (20,2%), а также то, что единственным городом, где применялся метронидазол, была Рязань.

Другие АБП назначались в среднем значительно реже, однако наблюдались некоторые исключения из данной закономерности. Так, сульфаниламиды использовались у 12,2% пациентов в Смоленске и у 7,9% в Нижнем Новгороде. В Волгограде чаще, чем в других центрах, назначался ампициллин/оксациллин (7,7%), во Владивостоке – цефалексин (5,3%), оксациллин (7,4%) и ампициллин/оксациллин (4,8%), в Рязани – олететрин (6,6%), в Нижнем Новгороде – хлорамфеникол (4,6%), сульфаэтидол (4,1%) и тетрациклин (3,7%).

При анализе особенностей лечения различных форм ОСО установлено, что при катаральном отите антибиотики назначались в 78,5%, а при гнойном – в 86% случаев. Выявлены некоторые различия в структуре применения отдельных АБП (табл. 3 и 4). Так, при гнойной форме отита наиболее часто использовался амоксициллин, а линкомицин назначался в 2 раза чаще, чем при катаральной форме – 14,7 и 6,8% соответственно, $p=0,0002$ (хи-квадрат). В то же время при катаральном отите метронидазол применялся в 5 раз чаще: 2,4 и 0,5%, $p=0,0669$ (точный критерий Фишера), а сульфаниламиды – в 2 раза чаще, чем при гнойном отите: 3,8 и 1,8%, $p=0,1532$ (Хи-квадрат). Назначение амоксициллина/клавуланата отмечено только у пациентов с катаральным ОСО.

Рассматривая региональные подходы к антибактериальной терапии различных форм ОСО, следует отметить, что при гнойном отите в Смоленске у каждого пятого пациента применялся сульфадиметоксин (уступая по частоте назначения только ампициллину), в Рязани и Владивостоке наиболее часто назначался ципрофлоксацин (у 40 и 22,2% соответственно), в Ярославле – доксициклин (31,6%), а в Нижнем Новгороде использовались только два АБП – амоксициллин (62,5%) и доксициклин (37,5%). При катаральном ОСО в Екатеринбурге чаще всего применялся линкомицин (26,4%), в Волгограде – ко-тримоксазол (26,2%).

Монотерапия АБП применялась у 93,6% (1067/1140) пациентов, причем в Ярославле она использовалась при всех формах ОСО, а в Екатерин-

Таблица 2. Структура применения антибиотиков при остром среднем отите, %

Препарат	Всего (n=1277)	См (n=181)	Вол (n=104)	Яр (n=152)	НН (n=217)	Тюм (n=116)	Ряз (n=229)	Вл (n=188)	Ек (n=90)
Ампициллин	17,6	40,3	9,6	11,2	4,6	41,4	7,0	13,8	27,8
Доксициклин	16,7	12,7	9,6	31,6	22,6	15,5	25,8	1,6	3,3
Амоксициллин	15,3	7,8	6,7	20,4	37,4	1,7	7,0	17,0	14,4
Ципрофлоксацин	10,4	5,0	15,4	5,3	7,4	1,7	16,6	17,0	13,3
Линкомицин	7,9	5,0	17,3	2,6	1,4	16,4	9,6	3,2	22,2
Ко-тримоксазол	5,2	6,6	20,2	8,6		6,0	3,9		4,4
Мидекамицин	5,1	1,1	7,7	5,9	1,4	4,3	1,7	14,9	6,7
Сульфаниламиды*	3,3*	12,2	–	–	7,9	0,9	–	–	1,1
Метронидазол	2,7	–	–	–	–	–	15,3	–	–
Эритромицин	2,7	1,1	–	3,3	2,3	7,8	1,7	4,8	–
Амоксициллин/клавуланат	2,0	–	–	–	6,4	–	–	5,9	1,1
Прочие**	11,1**	8,2	13,5	11,1	8,6	4,3	11,4	21,8	6,8

Примечание. * сульфадиметоксин (1,7%), сульфаэтидол (0,7%), сульфациназол (0,5%), сульфадимидин и сульфален (по 0,2%); ** ампициллин/оксациллин – 1,9%, оксациллин – 1,7%, олететрин – 1,5%, тетрациклин – 1,1%, хлорамфеникол и цефалексин – по 0,9%, гентамицин и эрициклин – по 0,5%, бензилпенициллин и цефазолин – по 0,4%, азитромицин – 0,3%, бензатинпенициллин, рокситромицин и феноксиметилпенициллин – по 0,2%, метациклин, офлоксацин, пемфлоксацин и спирамицин – по 0,1%.

Таблица 3. Структура применения антибиотиков при остром катаральном среднем отите, %

Препарат	Всего (n=947)	См (n=157)	Вол (n=65)	Яр (n=89)	НН (n=173)	Тюм (n=82)	Ряз (n=171)	Вл (n=138)	Ек (n=72)
Ампициллин	19,1	40,1	9,2	9,0	–	47,6	9,4	13,8	13,8
Доксициклин	16,6	13,4	10,8	32,6	19,1	20,7	27,5	1,4	1,4
Амоксициллин	15,0	7,6	3,0	19,1	35,6	–	8,8	19,6	19,6
Ципрофлоксацин	9,5	5,1	16,9	2,2	7,5	2,4	15,2	14,5	12,5
Линкомицин	6,8	3,8	15,4	2,2	1,2	9,8	8,2	2,9	26,4
Ко-тримоксазол	5,6	7,0	26,2	9,0	–	6,1	4,7	–	5,6
Мидекамицин	5,2	0,6	9,2	5,6	1,7	4,9	0,6	15,2	8,3
Сульфаниламиды*	3,8*	11,5	–	–	10,7	0,9	–	–	1,4
Эритромицин	2,7	1,3	–	4,5	2,3	6,1	1,8	5,8	–
Амоксициллин/клавуланат	2,5	–	–	–	6,9	–	–	8,0	1,4
Метронидазол	2,4	–	–	–	–	–	13,5	–	–
Прочие**	14,6**	21,1	9,3	15,8	25,7	2,4	9,1	18,8	0,7

Примечание. * сульфадиметоксин – 1,9%, сульфатидол – 0,9%, сульфацидидин – 0,6%, сульфадимидин – 0,3%, сульфален – 0,1%; ** ампициллин/оксациллин – 2,0%, оксациллин – 1,4%, тетрациклин – 1,3%, хлорамфеникол и олететрин – по 1,2%, цефалексин – 0,8%, бензилпенициллин – 0,5%, азитромицин и эрициклин – по 0,4%, рокситромицин – 0,3%, бензатинпенициллин и гентамицин – по 0,2%, метациклин, офлоксацин, спирамицин и феноксиметилпенициллин – по 0,1%

Таблица 4. Структура применения антибиотиков при остром гнойном среднем отите, %

Препарат	Всего (n=217)	См (n=20)	Вол (n=31)	Яр (n=89)	НН (n=24)	Тюм (n=31)	Ряз (n=30)	Вл (n=45)	Ек (n=17)
Амоксициллин	16,6	5,0	8,7	20,4	62,5	6,5	3,3	11,1	35,3
Ампициллин	15,2	45,0	9,7	11,2	–	22,6	–	13,3	17,6
Линкомицин	14,7	15,0	22,6	2,6	–	35,5	23,3	4,4	5,9
Ципрофлоксацин	14,3	5,0	13,0	5,3	–	–	40,0	22,2	17,6
Доксициклин	12,4	5,0	3,2	31,6	37,5	3,2	20,0	2,2	11,8
Мидекамицин	4,6	5,0	3,2	5,9	–	3,2	3,3	13,3	–
Оксациллин	3,7	–	–	0,7	–	–	–	15,6	5,9
Ко-тримоксазол	3,2	–	12,9	8,6	–	6,5	–	–	–
Гентамицин	2,3	–	3,2	–	–	3,2	–	2,1	–
Эритромицин	2,3	–	–	3,3	–	12,9	–	2,2	–
Прочие*	13,0*	20,0	29,9	10,4	0	9,6	10,1	15,7	5,9

Примечание. * ампициллин/оксациллин, сульфадиметоксин, цефазолин и цефалексин – по 1,8%, эрициклин – 0,9%, метронидазол, олететрин, пefлоксацин, тетрациклин и феноксиметилпенициллин – по 0,5%.

бурге, Нижнем Новгороде и Владивостоке – только при гнойном отите.

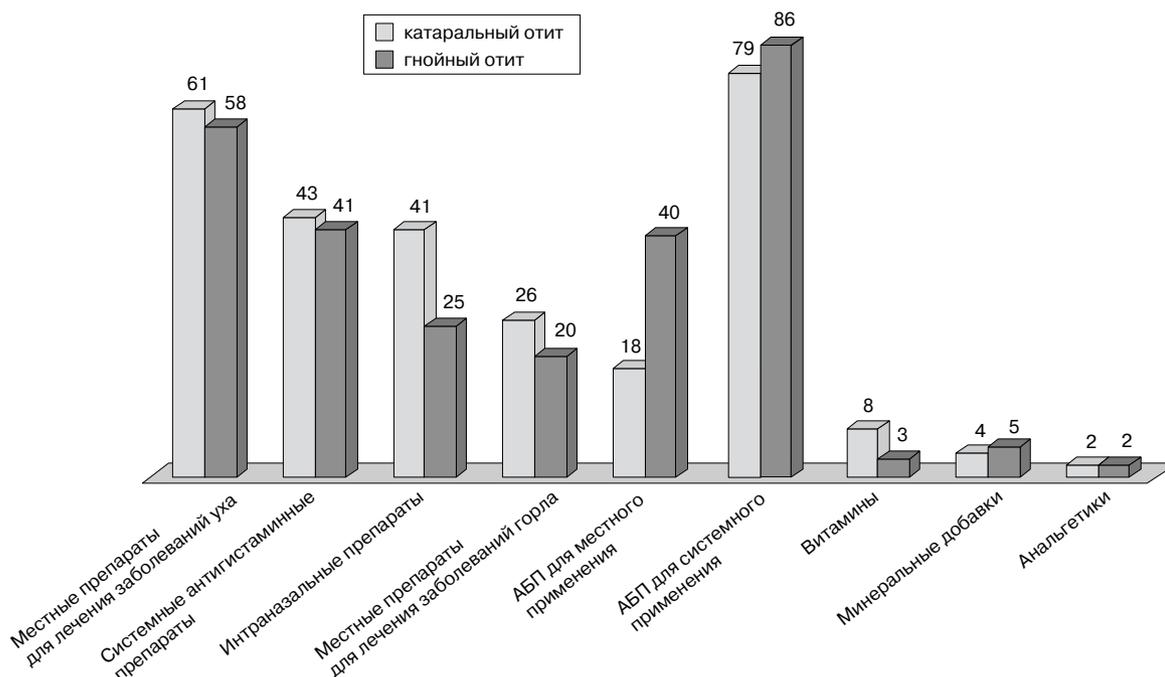
У 6,4% (73/1140) пациентов использовалась комбинированная антибиотикотерапия, причем чаще всего сочетание метронидазола с доксициклином (18 из 73 случаев) или олететрином (12/73).

У 4,6% (53/1140) пациентов проводились повторные курсы антибактериальной терапии, причем чаще при гнойном ОСО – в 9,5% (18/190), чем при катаральном – в 3,5% (30/856) случаев. Только в Нижнем Новгороде не было отмечено повторных курсов назначения АБП. Наиболее часто необходи-

мость проведения второго курса антибиотикотерапии возникала после первичного применения ампициллина (28,3%), доксициклина (24,5%) и линкомицина (17,0%).

В 84,3% (1077/1277) случаев АБП назначались внутрь, в 13,0% (166/1277) – внутримышечно (наиболее часто линкомицин и ампициллин), в 2,7% (34/1277) – внутривенно (только в Нижнем Новгороде).

Продолжительность антибиотикотерапии в среднем составила $7,2 \pm 3,3$ дней. Наиболее короткий курс назначения АБП ($5,7 \pm 3,2$ дней) был заре-



Структура и частота (%) применения препаратов при различных формах острого среднего отита.

гистрирован в Рязани, а самый длительный ($9,0 \pm 6,1$ дней) – в Волгограде.

Другие препараты

Второй по частоте применения группой ЛС были местные препараты для лечения заболеваний уха (преимущественно борный спирт), использовавшиеся в 61,3% случаев. Последующие позиции занимали системные антигистаминные препараты, в основном диазолин (мебгидролин) – в 44,1% случаев, интраназальные препараты, среди них чаще всего нафтизин (нафазолин) – в 37,5%, препараты для лечения заболеваний горла (в основном настойка календулы и раствор фурацилина) – в 23,5%, АБП для местного применения – в 22,3% случаев. Из последних главным образом применялись ушные капли «софрадекс», содержащие неомицин, грамицидин и дексаметазон, а также диоксидин и фузафунжин интраназально.

Выявлен ряд особенностей, касающихся назначения этих ЛС в отдельных центрах. Так, препараты для лечения заболеваний уха наиболее часто применялись в Ярославле (в 85,3% случаев), а наиболее редко – в Рязани (42,5%). Антигистаминные препараты чаще всего назначались врачами Нижнего Новгорода (68,5%) и реже всего – Волгограда (13,9% случаев). Интраназальные препараты очень часто использовались в Тюмени (75,3%) и очень редко в Волгограде (7,6%). Препараты для лечения заболеваний горла назначались более чем у полови-

ны пациентов в Тюмени и менее чем у 2% в Нижнем Новгороде. АБП для местного применения чаще всего использовались в Екатеринбурге (40%), в то время как в Нижнем Новгороде случаев их назначения не зарегистрировано.

Из других ЛС следует отметить довольно частое назначение минеральных добавок в Екатеринбурге (24% случаев) и витаминов в Рязани (23%).

При сравнительном анализе фармакотерапии различных форм ОСО была выявлена в целом близкая структура назначения различных групп ЛС (рисунок). Однако интраназальные препараты достоверно чаще использовались при катаральном отите ($p < 0,0001$, хи-квадрат), а АБП для местного применения – при гнойном ($p < 0,0001$, хи-квадрат). Из региональных особенностей следует выделить назначение местных препаратов для лечения заболеваний уха всем пациентам с гнойным отитом в Нижнем Новгороде.

Исходы и переносимость терапии

Выздоровление наступило у 76,1% пациентов, 2,5% больных были госпитализированы, а в 21,4% амбулаторных карт данные об исходах лечения отсутствовали. При катаральном ОСО выздоровление отмечалось у 77,6%, при гнойном – у 70,1% пациентов, госпитализированы были 1,3 и 6,5% пациентов соответственно. Наиболее частыми причинами госпитализации были отсутствие эффекта от назначенной терапии (15 из 37 случаев), развитие

острой нейросенсорной тугоухости (6 из 37) и мастоидита (4 из 37). Наибольшая частота госпитализаций была зарегистрирована во Владивостоке (6,9%) и Нижнем Новгороде (6,5%).

Нежелательные явления, предположительно связанные с назначавшимися препаратами, были отмечены у 0,6% пациентов.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на то что необходимость антибактериальной терапии при ОСО остается предметом дискуссии, назначение системных АБП во многих случаях является ведущим компонентом лечения данной инфекции [9, 10, 12]. Оно направлено на разрешение клинических симптомов заболевания, предупреждение развития гнойных осложнений (включая внутричерепные), а также профилактику необратимых морфологических изменений в среднем ухе, которые могут быть причиной стойкой утраты слуха [4, 12]. Решение перечисленных задач возможно только при правильном выборе препаратов, соблюдении режимов их дозирования и адекватной продолжительности лечения.

Частота использования АБП при ОСО в различных странах варьирует в широких пределах. Так, по данным Bartelds A.I.M., в Австралии, Великобритании и США антибиотики назначались более чем в 96% случаев ОСО у взрослых, в то время как в Голландии – только в 31% [13]. Согласно результатам фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2002 г. в Турции, они применялись у 100% пациентов [14]. Как свидетельствуют данные, полученные нами, в поликлиниках городов России системные АБП назначались у 80% пациентов с ОСО.

В качестве основного АБП при лечении неосложненного ОСО как у взрослых, так и у детей рассматривается пероральный аминопенициллин – амоксициллин [5, 9]. Главной клинико-микробиологической характеристикой, обосновывающей его выбор, является высокая активность в отношении наиболее частых возбудителей данной инфекции – *S. pneumoniae* и не продуцирующих β -лактамазы штаммов *H. influenzae*. Важными достоинствами амоксициллина являются также высокая биодоступность (до 93%), не зависящая от приема пищи, простота применения, хорошая переносимость (за исключением пациентов с аллергией к нему). Суммируя достоинства этого АБП, эксперты Рабочей группы по изучению резистентности *S. pneumoniae* отмечают, что «в дополнение к благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам амоксициллин имеет много документированных доказательств клинической эффективности и безопасности при лечении ОСО, характеризу-

ется более узким спектром активности, чем альтернативные препараты, и низкой стоимостью» [15].

Однако, как свидетельствуют полученные данные, при лечении ОСО в поликлиниках России на долю амоксициллина в среднем приходится только 15% всех назначений системных АБП. Наиболее частое применение этого препарата (37%) зарегистрировано в Нижнем Новгороде, в то время как в Тюмени он был назначен только 2 (!) пациентам. Наряду с этим амоксициллин чаще других АБП назначался пациентам с гнойной формой ОСО, причем наиболее часто в Нижнем Новгороде (62,5%) и Екатеринбурге (35%). Следует отметить, что довольно низкая частота использования амоксициллина при ОСО (15%) была выявлена в уже упоминавшемся «турецком» проекте [14], в то время как в исследовании, выполненном в 2003 г. в США, было отмечено его более частое применение (31%) [9].

В среднем с такой же частотой, как амоксициллин, поликлинические врачи России применяли другой аминопенициллин – ампициллин, а в Смоленске и Тюмени – более чем в 40% случаев. Выбор этого препарата менее удачен, поскольку он имеет более низкую биодоступность при приеме внутрь – 35-40% при условии применения натощак и еще ниже в случае назначения после еды [16]. Но ни в одной из амбулаторных карт не имелось рекомендаций об обязательном приеме ампициллина именно натощак. Наряду с этим у 28,3% пациентов, которым был назначен ампициллин, потребовалось назначение второго курса антибиотикотерапии.

Как известно, аминопенициллины инактивируются в результате гидролизующего действия β -лактамаз, которые вырабатываются такими возбудителями ОСО, как *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [16]. Частота выделения штаммов *H. influenzae*, устойчивых к аминопенициллинам, в ряде стран превышает 30%, а *M. catarrhalis* – достигает 100% [17]. Поэтому в число АБП, рекомендуемых для лечения ОСО в амбулаторной практике, входит амоксициллин/клавуланат (комбинация амоксициллина с ингибитором β -лактамаз – клавулановой кислотой). Согласно данным проведенного исследования, амоксициллин/клавуланат назначался всего лишь в 2% случаев, причем только в трех центрах (Нижний Новгород, Владивосток, Екатеринбург) у пациентов с катаральной формой отита. В то же время за рубежом при лечении ОСО он используется значительно чаще: в Турции – у 39% [15], в США – у 12% больных [9].

Назначение всех других пенициллиновых антибиотиков следует расценить как ошибочное. Оксациллин с учетом особенностей антимикробного спектра допустимо применять только при под-

твержденной стафилококковой этиологии ОСО, однако факт проведения бактериологических исследований не зарегистрирован ни в одной из включенных в анализ амбулаторных карт.

К числу альтернативных АБП, которые рекомендуется использовать при ОСО у пациентов с аллергией к β -лактамам, относятся два макролидных антибиотика – кларитромицин и азитромицин [10, 11]. В проведенном исследовании было выявлено, что макролиды назначались у 8,4% пациентов, причем преимущественно мидекамицин и эритромицин, обладающие низкой активностью в отношении *H. influenzae* и поэтому не включенные в современные стандарты лечения ОСО. Азитромицин применялся в единичных случаях, а кларитромицин вообще не использовался.

В «пятерку» наиболее часто назначаемых АБП вошли доксицилин, цiproфлоксацин и линкомицин, выбор которых представляется совершенно необоснованным. Тетрациклины не упоминаются в современных руководствах по лечению ОСО, так как его наиболее частые возбудители характеризуются высоким уровнем резистентности к данному классу АБП [18, 19]. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) обладают низкой активностью в отношении пневмококков, а линкомицин не действует на *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Поэтому отмеченные предпочтения доксицилина при катаральном ОСО, а цiproфлоксацина и линкомицина – при гнойном ОСО лишены каких-либо научных оснований. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что у многих пациентов, получавших доксицилин и линкомицин (24,5 и 17% соответственно), возникла необходимость проведения второго курса антибиотикотерапии, а более 12% больных, принимавших цiproфлоксацин, были госпитализированы.

Ко-тримоксазол, который занял по частоте назначения шестое место и был «особенно популярен» у врачей Волгограда, несколько лет назад упоминался среди АБП, предназначенных для лечения ОСО, однако в настоящее время отношение к нему пересмотрено. Резистентность пневмококков к ко-тримоксазолу в России достигает 33%, а *H. influenzae* – 16% [18]. Кроме того, сульфаниламидный компонент ко-тримоксазола (сульфаметоксазол) предопределяет риск развития тяжелых нежелательных реакций (синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла). Учитывая данные факты, следует признать абсолютно неприемлемым «увлечение» поликлинических врачей Смоленска таким препаратом, как сульфадиметоксин, который уступает ко-тримоксазолу по антимикробной активности и в то же время чаще может вызывать упомянутые выше осложнения.

Комбинация двух АБП при лечении ОСО с микробиологической точки зрения не имеет преимуществ перед монотерапией и ее использование лишено какого-либо смысла, тем более что в состав комбинаций нередко включались такие устаревшие и потенциально токсичные препараты, как олететрин и хлорамфеникол.

Немаловажное значение имеет правильный выбор пути введения АБП. В подавляющем большинстве случаев антибиотики при ОСО можно назначать внутрь. Исключением являются пациенты с подозрением на развитие внутричерепных осложнений (которые должны быть госпитализированы) или отказывающиеся от перорального приема. Согласно данным проведенного исследования, в 13% случаев АБП назначались внутримышечно, а в 2,7% – внутривенно, что крайне нерационально для амбулаторной практики.

Кроме системных АБП в среднем более чем у 50% пациентов с ОСО применялись ЛС для местного лечения заболеваний уха, причем при гнойной форме отита у 40% пациентов использовались АБП для местного применения. Однако контролируемых клинических исследований использования при ОСО ушных капель не проводилось, и эффективность такого лечения не доказана. При назначении ототопических препаратов необходимо принимать во внимание, что АБП, которые входят в их состав, не проникают через перфорированную барабанную перепонку, а в случае ее перфорации их применение может оказаться опасным, так как большинство из них содержат ототоксичные компоненты (неомицин и др.). Поэтому при лечении ОСО ототопические препараты не могут быть рассмотрены в качестве альтернативы системным АБП.

Вызывает большие сомнения необходимость использования почти у половины больных антигистаминных препаратов. В то же время обращает на себя внимание крайне низкая частота назначения анальгетиков (2%), которые рассматриваются как важный компонент симптоматического лечения ОСО и в некоторых ситуациях, особенно у взрослых пациентов, могут быть альтернативой антибактериальной терапии [1, 5].

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд существенных проблем, которые имеют место при амбулаторном лечении пациентов с ОСО. Выбор АБП в основном проводится без учета наиболее вероятных возбудителей инфекции и не соответствует современным стандартам терапии. Во многих случаях предпочтение отдается ампициллину, в то время как препаратом выбора является амоксициллин. Назначаются препараты,

малоактивные в отношении основных возбудителей ОСО (ципрофлоксацин, доксициклин и др.), а также обладающие высокой токсичностью (сульфаниламиды, ко-тримоксазол и др). Практикуются не имеющая научных обоснований комбинированная антибиотикотерапия и нерациональный для амбулаторной практики парентеральный путь введения. Многие врачи переоценивают значение ушных капель и пытаются заменить ими прием сис-

темных АБП. Довольно широко используются ЛС, клиническая эффективность которых при лечении ОСО не доказана.

Выявленные проблемы требуют глубокого и всестороннего анализа, направленного на уточнение причин сложившейся ситуации и являющегося основой для разработки комплекса мероприятий, направленных на совершенствование качества фармакотерапии ОСО в амбулаторных условиях.

Литература

1. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002. с.211-219.
2. Roche Laboratories, Inc. Acute otitis media. Total Res. Utilization Conspectus 1999; 1:1-56.
3. Bluestone C.D. Otitis media. In: Johnson J.T., Yu V.L., editors. Infectious diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p.273-291.
4. Paradise J.L. Changing perspective in otitis media: diagnosis, risk factors, management, and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 9:37-41.
5. Acute otitis media in adults. Many unknowns. *Prescribe International* 2003; 12:108-9.
6. Froom J., Culpepper L., Jacobs M., et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the international primary care network. *BMJ* 1997; 315:98-102.
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Кунельская Н.Л. и др. Острое воспаление среднего уха. *Вестн отоларинголар* 1997; 6:7-11.
8. Estrada B. Otitis media: what to do when therapy doesn't work. *Proceedings of the 40th ICAAC*; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. Abstract 235.
9. McEwen L.N., Farjo R., Foxman B. Antibiotic prescribing for otitis media: how well does it match published guidelines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:213-9.
10. Leibovitz E., Dagan R. Antibiotic treatment for acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:169-77.
11. Hendley J.W. Otitis media. *N Engl J Med* 2002; 347: 1169-74.
12. Pelton S.I. Otitis, Sinusitis and Related Conditions. In: Armstrong D., Cohen J., editors. *Infectious Diseases*. Vol. 1 London: Harcourt Publishers Ltd; 1999. p.25.1-25.8.
13. Bartelds A.I.M. Acute otitis media in adults: a report from the international primary care network. *J Am Board Fam Pract* 1993; 6:333-9.
14. Leblebicioglu H., Canbaz S., Peksen Y., et al. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother* 2002; 14:181-4.
15. Dowell S.F., Butler J.C., Giebink G.S. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from Drug-resistance *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1-9.
16. Mandell G.L., Perty W.A. Jr. Penicillins, Cephalosporines and other β -lactam antibiotics. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.1073-102.
17. Jones M.E., Karlowsky J.A., Blosser-Middleton R., et al. Apparent plateau in β -lactamase production among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the LIBRA surveillance initiative. *Int J Antimicrob Agent* 2002; 19:119-23.
18. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.И., и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2002; 4:267-277.
19. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес; 2002. с.32-39.