

Возможности использования азалидов в оториноларингологической практике

👁 Н.Л. Кунельская¹, А.В. Гуров²

¹ Московский научно-практический центр оториноларингологии

² Кафедра оториноларингологии Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В статье представлены современные возможности использования азитромицина (Сумамед) в оториноларингологической практике. Обсуждаются результаты международного многоцентрового исследования SuPoRTI (2010). Результаты исследования подтвердили, что 3-дневный курс терапии Сумамедом эффективен в повседневной практике при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, при этом основные клинические симптомы значительно уменьшаются к 3-му дню терапии. Сумамед является эффективным и безопасным препаратом для применения в повседневной оториноларингологической практике.

Ключевые слова: острый синусит, острый средний отит, тонзиллофарингит, азитромицин, Сумамед.

Инфекционные поражения лорорганов чрезвычайно многообразны, однако наиболее значимы в клиническом и социальном плане острые и хронические гнойные средние отиты, острые и хронические гнойные синуситы, а также хронический тонзиллит и его осложнения.

Проблема выбора **антибактериального препарата** (АБП) для лечения больных острой гнойно-воспалительной патологией лорорганов довольно сложна в связи с быстрой динамикой спектра возбудителей и их резистентности к применяемым АБП, что затрудняет выработку рекомендаций по **антибактериальной терапии** (АБТ). Основные характеристики, которые должен иметь АБП, — это адекватный спектр действия (включающий наиболее частые возбудители при данной патологии), высокая биодоступность, достижение эффективной концентрации в очаге, низкий риск нежелательных эффектов.

Говоря о роли микробного фактора в генезе гнойно-воспалительных поражений

лорорганов, необходимо отметить, что микроорганизмы, колонизирующие нестерильные отделы дыхательных путей, несколько упрощенно разделяют на сапрофитные (практически не вызывающие гнойно-септических заболеваний у человека) и условно-патогенные (способные при неблагоприятных условиях вызывать патологические процессы). Если нестерильные отделы дыхательных путей относительно хорошо адаптированы к микроорганизмам, то попадание вирулентных бактерий в стерильные полости приводит к развитию активного гнойно-воспалительного процесса.

Возбудители гнойных заболеваний уха, глотки, носа и околоносовых пазух (ОНП) чрезвычайно многообразны, для идентификации многих из них требуются специальные методы и условия. От вида микроорганизма зависит специфика течения инфекционного процесса и морфологических изменений в органах.

К основным современным **возбудителям острых оториноларингологических инфекций** относятся прежде всего *Streptococcus pneu-*

Контактная информация: Кунельская Наталья Леонидовна, nlkun@mail.ru

moniae и *Haemophilus influenzae*. Среди других микроорганизмов наиболее часто встречаются *Moraxella catarrhalis*, другие виды стрептококков и стафилококков, значительно реже — нейссерии, коринебактерии и др. Всё чаще обнаруживаются атипичные возбудители (хламидии, микоплазмы и др.), которые зачастую маскируют течение основного заболевания, а также оказывают патологическое действие на различные органы и системы.

Острый средний отит (ОСО) — инфекционное воспаление оболочек воздухоносных полостей среднего уха с появлением выпота в барабанной полости. Чаще ОСО страдают дети. Источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие носоглотку, поэтому ведущими бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, определенную роль играют *M. catarrhalis* (чаще именно у детей) и *Streptococcus pyogenes*. У 60–80% пациентов полное разрешение клинических проявлений (болевого синдрома и лихорадки) происходит в течение 1–7 дней при раннем назначении симптоматического лечения в отсутствие АБТ, поэтому назначение АБП всем пациентам с ОСО в начале заболевания нецелесообразно. Тем не менее АБП обязательно назначать детям младше 2 лет, а также при отсутствии положительной динамики в течение 24–72 ч наблюдения. Как правило, при ОСО применяют внутрь β-лактамы препараты, макролиды, а у взрослых пациентов — также «респираторные» фторхинолоны. Развитие осложнений (мастоидит, лабиринтит, менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса) служит показанием для госпитализации, проведения парентеральной АБТ и своевременного хирургического лечения.

Бактериальный риносинусит — инфекционное воспалительное заболевание ОНП. Заболевание с одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах и обычно возникает как вторичная инфекция после перенесенной вирусной инфекции (вы-

званной в половине случаев риновирусами). По длительности заболевания выделяют острый синусит (менее 3 мес), рецидивирующий острый синусит (2–4 случая острого синусита за 1 год), хронический синусит (более 3 мес) и обострение хронического синусита (усиление имеющихся и/или появление новых симптомов).

Острые и хронические синуситы лидируют по распространенности среди всех заболеваний лорорганов, а доля максиллярного синусита среди других воспалительных заболеваний ОНП составляет 56–73%. Несмотря на успехи в изучении этиологии и патогенеза синуситов и внедрение в практику новых методов лечения, острый синусит достаточно часто переходит в хроническую форму и приобретает характер рецидивирующего. Переходу синусита в хроническую форму способствует целый ряд факторов, среди которых затруднение оттока патологического содержимого из ОНП, повышенная вирулентность микробов, снижение сопротивляемости организма и др. Проблема синуситов выходит далеко за рамки оториноларингологии и тесно связана с бронхолегочной патологией, аллергией и нарушениями местного и гуморального иммунитета. Синусит часто становится отправной точкой в развитии хронического бронхита, пневмонии и бронхиальной астмы.

Основными возбудителями острого бактериального синусита являются *S. pneumoniae* (при пневмококковой инфекции в отличие от других патогенов редко наблюдается спонтанное разрешение заболевания) и *H. influenzae*, существенно реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и облигатные анаэробы. Этиология рецидивирующего острого риносинусита принципиально не отличается от таковой острого синусита. При обострении хронического риносинусита возрастает роль стафилококковой и стрептококковой инфекции и параллельно уменьшается доля *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, достаточно часто встречаются грибы и энтеробактерии.

При легком и среднетяжелом течении острого бактериального синусита пациентам назначают β -лактамы АБП на срок от 7 до 10 дней или макролиды. В качестве вспомогательной терапии применяют интраназальные солевые растворы и сосудосуживающие средства. Антигистаминные препараты не рекомендуются для рутинного использования.

При обострении хронического синусита используют ступенчатую терапию респираторными фторхинолонами и ингибиторзащищенными пенициллинами, комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с метронидазолом.

Особое место в терапии хронического синусита занимают современные **макролиды**. Как известно, ряд тяжелых инфекций (в частности, вызванных стрептококками, *P. aeruginosa*, *E. coli*) протекают с формированием **биопленок**, которые многократно повышают резистентность возбудителей к традиционным АБП. Современные макролиды (в частности, азитромицин) разрушают полисахаридный матрикс биопленок, увеличивая их проницаемость для АБП, и таким образом значительно повышают эффективность АБТ. Способность азитромицина разрушать матрикс биопленок не зависит от наличия активности в отношении возбудителя, образующего био пленку. Предполагается, что положительный эффект азитромицина при хронических синуситах может быть связан не только с антибактериальной активностью, но и с местным противовоспалительным действием препарата, которое обусловлено ингибированием продукции цитокинов и устранением гиперсекреции.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — инфекционное воспаление слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин, склонное к спонтанному разрешению, но в ряде случаев осложняющееся гнойными процессами в окружающих тканях, а при стрептококковой этиологии — острой ревматической лихорадкой или гломерулонефритом. Острый тонзиллофарингит от-

носится к наиболее распространенным заболеваниям верхних дыхательных путей в разных возрастных группах, но чаще ОТФ встречается у детей дошкольного и школьного возраста.

Среди бактериальных возбудителей ОТФ наиболее важная роль отводится *S. pyogenes* — β -гемолитическому стрептококку серологической группы А. Стрептококки других серогрупп редко становятся возбудителями тонзиллярной патологии, а этиологическая роль прочих микроорганизмов подвергается сомнению. Острый тонзиллофарингит является ведущим симптомом дифтерии и одним из проявлений инфекционного мононуклеоза, а также гонококковой инфекции.

Антибактериальная терапия при ОТФ направлена прежде всего на эрадикацию *S. pyogenes*. Для этого амбулаторно назначают внутрь β -лактамы препараты (курс 10 дней), а в качестве альтернативы используют современные макролиды, в частности азитромицин (12 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 5 дней). В определенном проценте случаев (до 30%) стартовая терапия ОТФ пенициллинами оказывается неэффективной. Это может быть связано с недостаточной концентрацией антибиотика в очаге воспаления из-за несоблюдения режима дозирования, продукцией β -лактамаз микрофлорой полости рта, затруднением проникновения препарата в орофарингеальный секрет, локализацией *S. pyogenes* внутри эпителиальных клеток респираторного тракта, где он оказывается защищенным от действия АБП. Способность макролидов проникать внутрь клеток обеспечивает им фармакокинетические преимущества перед β -лактамами в лечении ОТФ. Показаниями для госпитализации и проведения парентеральной АБТ при ОТФ являются распространение инфекционного процесса на глубоколежащие ткани, развитие паратонзиллярного абсцесса, ретро- и парафарингеальных абсцессов, флегмоны.

Стартовая АБТ инфекционных заболеваний дыхательных путей предусматривает

эмпирический подход к назначению АБП. При выборе препарата для эмпирической АБТ следует учитывать его эффективность, безопасность (с учетом сопутствующей медикаментозной терапии, наличия почечной или печеночной недостаточности) и комплайнс (возможность перорального применения независимо от приема пищи, назначение 1–2 раза в сутки, короткий курс терапии).

Особое значение имеет **выбор АБП на догоспитальном этапе**, при первичном обращении к оториноларингологу. Проведение АБТ в амбулаторных условиях является чрезвычайно ответственной задачей, поскольку нерациональный выбор стартового АБП затягивает течение инфекционного процесса, может способствовать развитию суперинфекции, осложнений, требовать дополнительных курсов лечения и госпитализации, а также обуславливает формирование резистентности возбудителей. При амбулаторной АБТ необходимо своевременно назначить АБП с учетом предполагаемой микрофлоры, определить оптимальный путь его введения, а также оценить его клиническую эффективность через 48 ч, чтобы решить вопрос о продолжении лечения или замене на альтернативный антибиотик.

Одним из основных принципов амбулаторной АБТ является **пероральное назначение АБП** и резервирование форм для парентерального введения для использования в стационаре. Результаты многочисленных клинических исследований, выполненных за рубежом и в нашей стране, доказали высокую эффективность лечения нетяжелых гнойно-воспалительных оториноларингологических заболеваний пероральными формами современных АБП. Именно с появлением пероральных АБП с биодоступностью до 80–95%, которые по фармакокинетическим параметрам не уступают инъекционным формам, стала возможной замена травматического парентерального пути введения АБП на щадящие методы лечения. Использование пероральных АБП исключает риск постинъекционных инфильтратов и абсцес-

сов, заражения вирусными гепатитами, ВИЧ и другими инфекциями, позволяет получить серьезный экономический эффект.

Непосредственное влияние на комплайнс, а следовательно, и на эффективность лечения, оказывает кратность приема препаратов в течение дня. Чем она больше, тем вероятнее нарушения режима дозирования, и наоборот. С этой точки зрения оправданно стремление к созданию АБП, пригодных для однократного применения в сутки.

В настоящее время **макролиды** занимают лидирующие позиции по частоте назначения при внебольничных инфекциях. Это связано с их высокой клинической эффективностью, которой способствуют оптимальный спектр действия и хорошая фармакокинетика, а также с оптимальным уровнем безопасности (меньшее количество нежелательных явлений по сравнению с другими группами АБП) и неантибактериальными эффектами.

Макролиды являются одной из самых безопасных групп АБП. Нежелательные реакции при их приеме встречаются крайне редко. Наиболее часто наблюдаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, тяжесть в эпигастральной области), которые, как правило, выражены умеренно и быстро проходят в случае приема препарата после еды. Даже при длительном применении макролидов редко развивается дисбактериоз кишечника, отсутствует подавление гемопоэза. Макролиды не вызывают перекрестных аллергических реакций с β -лактамами АБП (пенициллинами и цефалоспорины), что позволяет использовать их у лиц с сенсибилизацией к этим препаратам. Низкая токсичность азитромицина делает возможным его применение во время беременности, а также в педиатрической практике для лечения недоношенных новорожденных.

Основу химической структуры макролидов составляет лактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце различают 14-, 15- и

16-членные макролиды. Механизм действия макролидов состоит в ингибировании белкового синтеза в рибосомах микробных клеток. Взаимодействие с пептидтрансферазой 50S-субъединицы рибосом бактерий ингибирует реакции транслокации и транспептидации, вследствие чего нарушается процесс синтеза бактериального белка. Механизм действия макролидов обуславливает их активность в том числе в отношении атипичных возбудителей, а также избирательную токсичность для микроорганизмов (поскольку в организме человека отсутствуют 50S-субъединицы рибосом). Макролиды способны проникать в фагоцитирующие клетки, что может потенцировать их эффект, причем клиническая эффективность этих АБП может проявляться даже в тех случаях, когда *in vitro* в отношении того же штамма они неактивны.

Макролиды обладают рядом свойств, привлекательных для лечения лорпатологии. Они имеют широкий спектр действия по отношению к респираторным патогенам. Макролиды легко проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и среднего уха, создавая высокие концентрации в очаге воспаления и, что особенно важно, в лимфоидной ткани. В большинстве случаев у штаммов стафилококка, устойчивых к пенициллину, аминогликозидам и тетрациклину, сохраняется чувствительность к макролидам.

Спектр применяемых в клинической практике макролидных АБП достаточно широк, однако наибольшее значение имеют “новые” макролиды, среди которых выделяется **азитромицин**, назначаемый 1 раз в сутки. Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов. Препарат был получен с помощью модификации 14-членных макролидов путем включения атома азота в лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. Кольцо при этом превращается в 15-членное, и данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислото-

устойчивости препарата — в 300 раз по сравнению с эритромицином. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, азитромицин угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект, действуя как на внеклеточные, так и на внутриклеточные возбудители. Спектр действия азитромицина включает основные возбудители острой гнойной патологии лорорганов.

В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами. Благодаря кумуляции в фагоцитах, способных активно захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов, препарат селективно распределяется в очаги инфекционного воспаления. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше (на 24–36%), чем в здоровых тканях, причем она коррелирует со степенью воспалительного отека.

Не создавая высоких концентраций в крови, азитромицин благодаря высокой липофильности хорошо распределяется в организме. Он проникает во многие органы и ткани, накапливаясь в концентрациях, в десятки и сотни раз превышающих сывороточные уровни, и удерживается там в течение длительного времени. Это обосновывает возможность проведения трехдневного курса терапии, при котором создается депо препарата в очаге поражения, а терапевтические концентрации поддерживаются после прекращения его приема в течение необходимого периода.

Данные факты позволяют рассматривать азитромицин как препарат выбора для лечения бактериальных инфекций лорорганов.

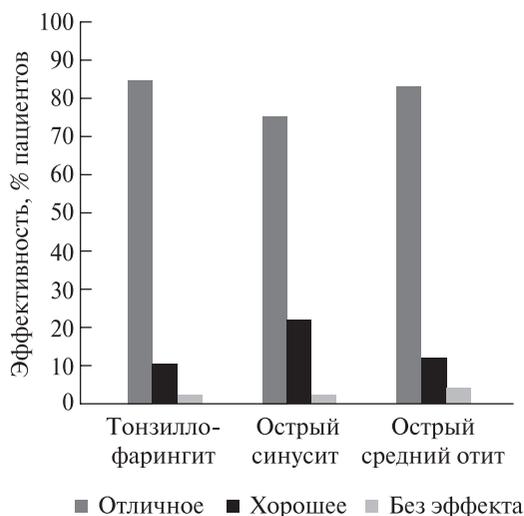


Рис. 1. Клиническая эффективность Сумамеда у больных тонзиллофарингитом, острым синуситом и острым средним отитом.

нов. Его эффективность подтверждена в большом числе исследований, проводимых во всем мире. Одно из таких исследований (Sumamed Post-marketing study in RTI – SuPoRTI) недавно было закончено в странах Балканского полуострова (Хорватия, Македония, Босния и Герцеговина).

В многоцентровом исследовании SuPoRTI **активность и безопасность азитромицина (Сумамеда)** при лоринфекциях изучали на большой группе пациентов. В исследование было включено 580 пациентов – взрослых и детей с клиническими признаками инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха (бактериальный риносинусит, острый средний отит и тонзиллофарингит). Во всех случаях проводилось общеклиническое и микробиологическое обследование, позволившее подтвердить диагноз и бактериальную этиологию процесса.

Все пациенты в зависимости от возраста принимали Сумамед либо в виде суспензии, либо в таблетированной форме в стандартной дозировке. В дальнейшем проводился клинический мониторинг эффективности препарата, а итоги подводились на 10-й день после начала терапии. Резуль-

таты лечения оценивались по трем категориям (рис. 1):

- отличный результат (выздоровление) – полное исчезновение симптомов заболевания на 3-й день терапии (сразу после окончания приема препарата);
- хороший результат – существенное улучшение с сохранением отдельных симптомов заболевания;
- отсутствие эффекта – прогрессирование симптомов заболевания, потребовавшее назначения других АБП.

В результате лечения Сумамедом у пациентов с **острым средним отитом** основные симптомы заболевания (лихорадка, оталгия, оторея, местные признаки – гиперемия, выбухание и ограничение подвижности барабанной перепонки, уровень жидкости в барабанной полости) в подавляющем большинстве случаев значительно уменьшались на 3-и сутки терапии. Отличный эффект был отмечен у 83% пациентов, хороший – у 12% (суммарная эффективность 95%).

У больных **острым синуситом** уменьшение основных симптомов (лихорадка, гнойное отделяемое в полости носа, отек слизистой оболочки, тяжесть и дискомфорт в проекции ОНП) также в подавляющем большинстве случаев происходило на 3-и сутки терапии Сумамедом. Отличный результат был достигнут в 75% случаев, хороший – в 21,8% (суммарная эффективность 96,8%).

У пациентов с **тонзиллофарингитом** основные симптомы (лихорадка, боль в горле, гиперемия и инфильтрация слизистой оболочки, болезненность регионарных лимфатических узлов) значительно уменьшались также преимущественно к 3-му дню от начала терапии. При этом отличного результата терапии Сумамедом удалось достичь у 87% пациентов, хорошего – у 11% (суммарная эффективность 98%).

По субъективной оценке подавляющего большинства пациентов основные жалобы значительно уменьшались к 3-м суткам терапии (рис. 2).

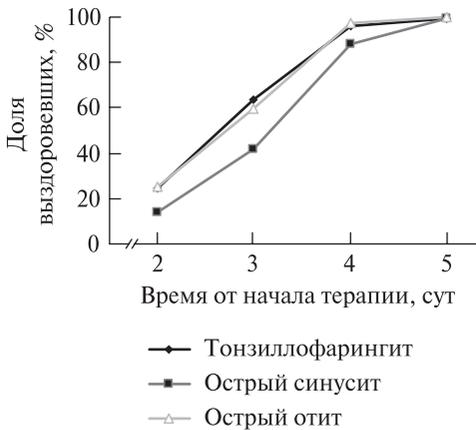


Рис. 2. Значительное уменьшение основных симптомов заболевания (по мнению пациентов) в процессе терапии Сумамедом.

В исследовании продемонстрирована хорошая переносимость Сумамеда. Нежелательные реакции возникали преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта: дискомфорт в области живота наблюдался в 2,8% случаев, диарея – в 1,9% случаев.

Таким образом, исследование SuPoRTI подтвердило, что 3-дневного курса терапии азитромицином (Сумамедом) достаточно для эффективного излечения основных гнойно-воспалительных поражений лорорганов – бактериального риносинусита, острого среднего отита и тонзиллофарингита у подавляющего большинства пациентов, при этом основные симптомы значительно уменьшаются к 3-му дню от начала терапии. Сумамед является эффективным и безопасным препаратом для применения при бактериальных инфекциях в повседневной практике оториноларинголога.

Perspectives of Azalides in Otorhinolaryngology

N.L. Kunelskaya and A.V. Gurov

Article presents perspectives of azithromycin (Sumamed) use in current otorhinolaryngology. Results of international multicentre study of Sumamed safety and efficacy (SuPoRTI, 2010) are discussed. In daily clinical practice 3-day course of Sumamed treatment was effective in upper respiratory tract infections. Main clinical signs are significantly reduced by 3rd day of treatment. Sumamed is effective and safe in daily otorhinolaryngological practice.

Key words: acute sinusitis, acute otitis media, tonsillopharyngitis, azithromycin, Sumamed.

Рекомендуемая литература

- Бойкова Н.Э.* Инфекции верхних дыхательных путей и их лечение с использованием современных макролидов // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 23. С. 1543–1547.
- Захаров Н.В., Карнов О.И.* Применение макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Рус. мед. журн. 2007. № 18. С. 32–40.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, СГМА, 1988. 321 с.
- Charles L., Segreti G.* Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection // Drugs. 1997. V. 53. № 3. P. 349–357.
- Gašpari M., Baršič B.* Clinical study report. Safety and efficacy of Sumamed therapy in the treatment of respiratory tract infections in adults and children: international, multicentre, non-comparative study. Zagreb, 2010. 28 p.
- Giamarellos-Bourboulis E.J.* Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators // Int. J. Antimicrob. Agents. 2008. V. 31. № 1. P. 12–20.
- Nightingale C.H.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides // Pediatr. Infect. Dis. J. 1997. V. 16. P. 438–443.
- Normand Y., Drugeon H., Abbas S., Palestro B.* Software modeling for better understanding of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships: application to azithromycin in the treatment of streptococcal tonsillitis and in acute exacerbation of chronic bronchitis // Therapy. 2004. V. 59. № 1. P. 155–162.
- Sugiyama K., Shirai R., Mukae H. et al.* Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine cells // Clin. Exp. Immunol. 2007. V. 147. № 3. P. 540–546.
- Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H.* Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides // Am. J. Med. 2004. V. 117. Suppl. 9A. P. 5–11.