

АЗИТРОМИЦИН

В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНОСИТОВ

В статье отражены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов с акцентом на рациональный и безопасный выбор системной антибактериальной терапии с учетом опыта отечественных и зарубежных авторов.

Ключевые слова: оториноларингологическая специализированная помощь, макролиды, азитромицин.

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, S.V. SHERVASHIDZE, V.A. SHATALOV

Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of Ear, Throat and Nose of the Ministry of Health of Russia

AZITHROMYCIN IN THERAPY OF BACTERIAL RHINOSINUSITES

The article provides issues of epidemiology, etiopathogenesis and therapy of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs with focus at rational and safe choice of systemic antibacterial therapy taking into account experience of Russian and foreign authors.

Keywords: ENT care, macrolides, azithromycin.

Одной из актуальных проблем в оториноларингологии для терапевтов, педиатров и врачей общей практики являются острые риносинуситы. Острые инфекционные поражения околоносовых пазух в странах Европы ежегодно возникают у каждого седьмого человека. В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год, а в России – свыше 10 млн случаев в год [1]. Количество больных острым гнойным риносинуситом, требующих стационарного лечения, ежегодно увеличивается на 1,5–2%. По данным многочисленных исследований, болезни органов дыхания занимают первое место в общей структуре заболеваемости детей и взрослых и составляют 68–72% [2].

По данным главных специалистов-оториноларингологов из 34 субъектов РФ, средняя частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух на койках круглосуточных стационаров составила 32,7%, среднего уха – 17,0%, глотки и гортани – 13,3%. В целом доля инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха в оториноларингологических отделениях составила 63,0%, а уровень госпитализации – 0,3 случая на 1 000 населения [3].

Неотъемлемой частью клинической картины респираторной вирусной инфекции является развитие вторичного иммунодефицитного состояния. На этом фоне возрастает риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей [4]. Наиболее часто в околоносовых пазухах обнаруживается кокковая флора (стрептококк, стафилококк, пневмококк), реже грамотрицательные и грамположительные палочки, вирусы гриппа, парагриппа, аденовируса, грибковая флора. Также выявляются атипичные возбудители (хламидии, микоплазмы и др.), которые маскируют течение основного заболевания, оказывают патологическое воздействие на различные органы и системы.

Неуклонный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам продолжает оставаться

одной из нерешенных задач современной медицинской науки. Обостряет актуальность проблемы то, что вскоре после разработки нового антибактериального препарата к нему возникает устойчивость. Сегодня мы вступаем в постантибиотическую эру – и это происходит повсеместно, как в развитых, так и в развивающихся странах [5]. Растущая значимость проблемы антибиотикорезистентности обусловлена выходом ее за пределы медицинского сообщества, на сегодняшний день она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Рост тяжелых и осложненных форм инфекционных заболеваний, распространение резистентных внутрибольничных патогенов ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и к росту больничной летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из причин роста частоты отогенных и риносинусогенных гнойно-септических и внутричерепных осложнений в лор-стационарах РФ. За период с 2009 по 2014 г., по данным главных специалистов-оториноларингологов, зарегистрировано увеличение частоты встречаемости указанных осложнений у больных с риносинуситом на 0,35%, у больных средним отитом – на 0,13%, при инфекциях глотки и гортани – на 1,31% [6].

Согласно результатам российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, достаточно большое количество антибактериальных средств сохраняют высокую активность против *S. pneumoniae*, в т. ч. амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (лишь 0,4% штаммов проявляют умеренную резистентность). Также отмечена высокая чувствительность данного патогена к эртапенему, ванкомицину и респираторным фторхинолонам. Но следует помнить, что упомянутые эртапенем и ванкомицин из-за наличия только парентеральной формы не могут быть рекомендованы к амбулаторному применению, а использование фторхинолонов ограничено в детской практике. Уровень резистентности к цефалоспорином составляет от 1% (цефотаксим и цефтри-

аксон) до 6,8–12,9% (цефиксим и цефтибутен), макролидам – 4,6–12%, клиндамицину – 4,5%, тетрациклину – 23,6%, хлорамфениколу – 7,1%, ко-тримоксазолу – 39% [7].

Необходимо отметить, что в России резистентность грамположительных кокков к макролидам на порядок ниже, чем в других странах [8].

На сегодняшний день доказана этиологическая роль бактериальных биопленок как источника хронических инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха: отитов, синуситов, фарингитов и других заболеваний лор-органов. Открытие биопленок является фундаментальным научным достижением, которое заставляет менять традиционные подходы к терапии инфекционных заболеваний. Концентрации антибиотиков, необходимые для достижения бактерицидного эффекта в отношении бактерий, структурированных в биопленку, могут быть в 10–100 раз выше, чем для планктонных форм данной бактерии. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [9]. Азитромицин обладает уникальной способностью тормозить образование альгината биопленок. Вероятным механизмом такого действия является ингибирование одного из ферментов, участвующих в синтезе альгината, – гуанозин-D-манноза-дегидрогеназы. Именно антиальгинатное и, следовательно, антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность азитромицина [10, 11].

Выбор антибактериальных препаратов, способных действовать внутриклеточно, существенно ограничен. Единственной группой антибиотиков, которые способны относительно быстро (в течение нескольких часов) накапливаться одновременно в цитозоле и лизосомах в стабильных высоких концентрациях, являются макролиды [12].

Макролиды – одна из самых безопасных групп антибактериальных препаратов. Нежелательные реакции при их приеме встречаются крайне редко. Даже при длительном применении макролидов маловероятно развитие дисбактериоза кишечника, отсутствует подавление гемопоза. Важно отметить, что макролиды не вызывают перекрестных аллергических реакций с β -лактамами антибиотиками (пенициллинами и цефалоспоринами), 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 [13].

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Механизм антимикробного действия макролидов обусловлен торможением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50S-субъединицы рибосом. При этом угнетаются транслокация и транспептидация, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Макролиды обладают рядом свойств, особенно значимых для лечения лор-патологии. Они имеют

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ

АЗИТРАЛ

азитромицин, капсулы
250 мг №6
500 мг №3



- ✓ Эффективное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей
- ✓ Доказанная клиническая эффективность
- ✓ Высокий профиль безопасности

- Однократный прием
- Курс лечения 3 дня
- Доступная цена



Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

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



* Внутренние данные компании ООО «Шрея Лайф Саенсиз»
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013
Подробную информацию смотрите в инструкции
к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов
здравоохранения

РЕКЛАМА

Рег. ул.: ЛС-001242 П№014163/01

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. Кроме антибактериального действия, макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью [14].

Различают природные макролиды (к ним относятся эритромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин) и полусинтетические (klarитромицин, азитромицин, мидекамицина ацетат, рокситромицин). В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце эти антибиотики подразделяются на 14-членные (эритромицин, klarитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин мидекамицин) [15].

Спектр применяемых в клинической практике макролидных антибиотиков 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, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактонным. Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата – в 300 раз по сравнению с эритромицином [16].

Данные об успешном использовании макролидов длительным курсом при хроническом риносинусите впервые были получены японскими учеными в 1991 г. Было отмечено улучшение клинических симптомов заболевания у 60% пациентов на фоне терапии эритромицином в дозировке 600 мг в день в среднем в течение 7,9 мес. Затем в 1995 г. К. Nishi и соавт. опубликовали результаты своих исследований, где отметили достоверное улучшение мукоцилиарного транспорта, уменьшение объема секрета и частоты кашля у 32 пациентов с синуситом на фоне лечения klarитромицином в дозировке 400 мг в день в течение 4 недель [17].

Азитромицин обладает рядом особенностей, отличающих его от других представителей класса макролидов, прежде всего эритромицина, что позволяет рассматривать его в качестве клинически значимого антимикробного препарата при лечении заболеваний лор-органов [18].

Подобно другим макролидам, азитромицин обладает в основном бактериостатическим эффектом, но благодаря способности создавать очень большие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток, может действовать бактерицидно. Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*. Азитромицин является самым активным среди макролидов против *H. influenzae*, включая б-лактамазопродуцирующие штам-

мы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2–8 раз превосходит эритромицин.

По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella spp.*; *H. ducreyi*, *Campylobacter spp.*, *E. corrodens* и *P. multocida*. Уникальной особенностью азитромицина является то, что он, в отличие от эритромицина и других макролидов, способен действовать *in vitro* на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как кишечная палочка, шигеллы и – в меньшей степени – сальмонеллы [19].

Спектр действия азитромицина включает основные возбудители острой гнойной патологии лор-органов. 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 [19].

В 2005 г. на кафедре болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН, профессора Ю.М. Овчинникова было проведено исследование, в котором оценивалась эффективность применения препарата Азитрал при лечении больных острым средним отитом и острым синуситом, а также безопасность использования этого лекарственного средства. В исследуемой группе из 20 больных острым средним отитом у 17 (в 85% случаев) была отмечена выраженная положительная динамика уже на вторые сутки после начала лечения, заключающаяся в исчезновении жалоб на боль в ухе и снижение слуха. К завершению 5-дневного курса лечения происходила нормализация отоскопической картины. Положительный функциональный результат подтвержден данными аудиометрии. Высокую эффективность препарат Азитрал показал и при лечении острого гнойного верхнечелюстного синусита. В исследуемой группе из 20 больных острым гнойным гайморитом положительные результаты были получены в 75% случаев. Наиболее часто в процессе исследования патогенной микрофлоры выявляли *S. pneumoniae* (21,5%) и *Haemophilus influenzae* (17,6%), чувствительные к азитромицину. Было установлено, что препарат Азитрал отличается безопасностью и простотой в применении. При проведении исследования не были зарегистрированы нежелательные побочные действия препарата [20].

На фармацевтическом рынке России азитромицин представлен несколькими торговыми марками, что подчеркивает сохраняющуюся востребованность данного препарата на протяжении нескольких десятилетий. Одним из них является Азитрал («ШРЕЯ ЛАЙФ САЕНСИЗ Пвт.Лтд.»), выпускаемый в капсулах по 250 мг №6 и 500 мг №3. При инфекциях верхних дыхательных путей и лор-органов Азитрал назначается в дозе 500 мг в день однократно в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г) или по следующей схеме: 500 мг в первые сутки и по 250 мг в последующие 4 суток (общий курс лечения 5 дней).

Азитрал имеет широкие показания к применению: инфекции лор-органов и нижних дыхательных путей (бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит, бактериальный бронхит, пневмония), инфекции, передающиеся половым путем (хламидийный уретрит и/или цервицит), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), болезнь Лайма. Биодоступность Азитрала составляет 37%. Он быстро проникает в ткани, создавая высокие и стабильные концентрации, которые в 10–15 раз превышают содержание его в плазме. Такая способность препарата определяет высокие показатели МПК90 для чувствительных микроорганизмов. После распределения в тканях значительная часть Азитрала поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции. В очаге воспаления препарат высвобождается в ответ на присутствие бактерий. Концентрация Азитрала в очагах инфекции на 24–34% выше, чем в здоровых тканях, причем Азитрал сохраняется в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы.

Кроме того, Азитрал обладает длительным периодом полувыведения, поэтому достаточным является однократный прием в сутки, что повышает комплаентность терапии.

В одном из клинических исследований, проведенных в России, было показано, что Азитрал при стандартном дозировании таблетированной формы 500 мг однократно в первые сутки и 250 мг однократно в последующие четверо суток способствовал снижению выраженности субъективных и объективных симптомов у 18 больных острым верхнечелюстным синуситом из 20 включенных в исследование. Эффективность Азитрала подтверждена данными анализа субъективной симптоматики заболевания, лабораторными исследованиями, показателями мукоцилиарного транспорта, контрольным рентгенологическим и ультразвуковым обследованием околоносовых пазух. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано нежелательных побочных проявлений и аллергических реакций [21].

Таким образом, данные современных исследований, раскрывающие механизмы действия азитромицина как в отношении бактерий, так и на организм человека, свидетельствуют о том, что широкое применение этого препарата в оториноларингологической практике является обоснованным. Высокая внутриклеточная концентрация препарата, селективное распределение в инфекционном очаге воспаления, высокая активность против основных возбудителей инфекций лор-органов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*), выраженный противовоспалительный эффект позволяют отнести азитромицин, в частности Азитрал, к препаратам выбора, что приобретает первостепенное значение и выдвигает его на приоритетное место по частоте применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Сост. С.В. Рязанцев. 2013. 40 с.
2. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 05(2).
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Асташенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. и др. Демографические и клинко-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Рос. оторинолар.*, 2016, 80 (1): 48–60.
4. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы. *Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2009, 11(2): 143–151.
5. Harper K, Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7(2): 675–697.
6. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шаталов В.А., Рубин А.Н., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Шарданов З.Н., Шервашидзе С.В. Клинико-диагностические особенности оториносинусогенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, осложнившихся сепсисом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2016, 175(6): 13–19.
7. Levy SB. Starting life resistance-free. *New England Journal of Medicine*, 1990 Aug 2, 323(5): 335–7.
8. Суворова М.П., Александрова М.А. Роль макролидов в лечении респираторных инфекций. *Consilium Medicum*, 2012, 4: 32–36.
9. Шаталов В.А., Андриянова И.В., Казакова О.Э., Шервашидзе С.В. Лечение патологии верхних дыхательных путей через воздействие на биопленку. *Российская оториноларингология*, 2015, 5: 108–113.
10. Sandoe J et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57: 767–70.
11. Nagino K, Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, 3: 432–439.
12. Phillips I, Pechere J-C, Davies A, et al. Roxithromycin: a new macrolides. Symposium. Paris, 29–30 may 1987. *J Antimicrob Chemother*, 1987, 20: 1–187.
13. Gotfried MH. Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2003, 1(1): 9–20.
14. Bryskier A. Roxithromycin: review of its antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41: 1–21.
15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. HTML, 2002: 350.
16. Djokic S, Kobrehel G, Lazarevski G. Antibacterial *in vitro* evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives. *J. Antibiot.*, 1987, 40: 1006–1015.
17. Lino Y, Sugita K, Toriyama M et al. Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sino-bronchial syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 119: 648–51.
18. Steigbigel NH. Macrolides and clindamycin. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). New York, etc., 1995: 334–346.
19. Guay DRP. Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drugs*, 1996, 51: 515–536.
20. Овчинников Ю.М. Кафедра болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова. Отчет об эффективности и безопасности использования препарата Азитрал (Азитромицин) в лечении больных с острым и обострением хронического гнойного риносинусита и острого среднего отита. 2005. 23 с.
21. Морозова С.В., Мельник С.М. Применение препарата Азитрал для лечения хронического риносинусита в практике оториноларинголога. *Российский медицинский журнал*, 2011, 31: 1976–1979.