

МЕДИЦИНА

**Клиническая эффективность противомикробной терапии
бактериального острого риносинусита азитромицином**

Ловпаче З.Н., Хулаев И.В., Хулаева А.И.

Представлено академиком АМАН Е.Х. Кешоковым

Бактериальный острый риносинусит (ОРС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. ОРС подвержены все возрастные группы пациентов. В последнее время отмечается ежегодный прирост заболеваемости на 1,5-2% [1,2].

Если попытаться кратко сформулировать основные задачи, декларируемые современными клиническими рекомендациями по ведению больных ОРС, то ими, очевидно, являются достижение выздоровления и снижение затрат на курс терапии ОРС. По этой причине важным компонентом в лечении бактериального ОРС является противомикробная терапия, поскольку эрадикация возбудителя значительно снижает тяжесть клинических симптомов, сокращает длительность заболевания, предупреждает развитие осложнений, оптимизирует затраты на лечение. Стартовая терапия бактериального ОРС носит эмпирический характер с учетом сведений о том, что наиболее частыми возбудителями ОРС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*.

Соответствие современному подходу к противомикробной терапии требует назначение антибиотика с адекватной противомикробной активностью, хорошей переносимостью и доказанной безопасностью. Для пациентов с бактериальным ОРС, получающим базовую терапию сопутствующих заболеваний, важно, чтобы противомикробный препарат обладал оптимальными фармакодинамическими/фармакокинетическими характеристиками и отсутствием клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Традиционно интерес к противомикробным препаратам группы макролидов обусловлен не только подходящим спектром противомикробной активности и их высокой эффективностью в отношении типичных и атипичных возбудителей ОРС, но и фармакокинетическими характеристиками, профилем безопасности. Анализ практики применения антимикробных препаратов у амбулаторных пациентов с ОРС в различных регионах РФ показывает, что в 10,5% врачи используют азитромицин [2].

Наряду с β -лактамами и респираторными фторхинолонами, современные макролиды, в частности азитромицин (Сумамед), входят в протоколы лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей. Эффективность и безопасность применения макролидов подтверждают многочисленные клинические исследования [1-5].

Азитромицин имеет механизм действия, присущий макролидам, однако ему свойственны уникальные отличия [6]. Препарат имеет дозозависимый эффект и удлиненный период полувыведения (около 60 ч), что превышает аналогичный показатель других макролидов [7]. Фармакодинамические параметры азитромицина коррелируют с соотношением площади под фармакокинетической кривой и минимально подавляющей концентрацией [8]. Препарат создает длительно высокие тканевые концентрации. В то время как тканевые и сывороточные концентрации пенициллинов примерно одинаковы, азитромицин остается в сыворотке в незначительном количестве. Тканевой уровень азитромицина в 10 – 100 раз превышает его концентрацию в крови [3]. Важно, что в условиях воспаления концентрация препарата в очаге инфекции значительно увеличивается. Большая

часть азитромицина концентрируется в нейтрофилах и макрофагах, которые мигрируют к очагу воспаления и создают здесь высокую концентрацию препарата.

Важным элементом фармакокинетики макролидов является наличие двух пиков концентрации в крови; особенно четко это прослеживается у азитромицина. Появление второго пика связано с первичным депонированием большей части препарата в желчном пузыре, которая впоследствии поступает в кишечник и всасывается. Параллельно второму пику в сыворотке крови отмечается повторный подъем концентрации в других биологических жидкостях, и ранее не связанные нейтрофилами и макрофагами молекулы антибиотика вступают с ними во взаимодействие, чтобы мигрировать в очаг воспаления [3, 9].

При пероральном приеме (500 мг ежедневно в течение 3 дней) концентрация азитромицина в лейкоцитах превышает плазменные концентрации в 300-600 раз и сохраняется на высоком уровне в течение 5-7 дней [7, 10]. Азитромицин обладает противовоспалительной активностью, молекулярный механизм которой активно исследуется.

Под нашим наблюдением находились 72 пациента с основным клиническим диагнозом “бактериальный ОРС”, которые прошли обследование и лечение препаратом азитромицин (Сумамед) ГБУЗ Республиканская клиническая больница г.Нальчика в режиме амбулаторного наблюдения. Для исследования была выбрана оригинальная версия препарата азитромицин, поскольку отношение врачей к оригинальным препаратам и генерикам неоднозначно [11].

Цель исследования – оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности лекарственного средства азитромицин при лечении больных бактериальным ОРС.

Задачи исследования:

Установить сроки наступления эффекта (скорость купирования объективных и субъективных симптомов) на фоне терапии антибиотиком. Оценить переносимость и безопасность.

В исследование взяты пациенты с диагнозом “бактериальный ОРС легкой/средней степени тяжести” после ознакомления пациента с сущностью проводимого исследования, изложенного в информационной карте. Обязательное условие: непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда. Пациентам проведено однотипное лечение с помощью препарата азитромицин на фоне традиционной местной терапии.

Азитромицин (Сумамед) больные принимали ежедневно 1 раз в день в дозе 500 мг в течение 3 дней. Применение сосудосуживающих интраназальных препаратов и ирригация полости носа - от 5 до 7 дней. Общий период наблюдения - 7 дней.

Каждый пациент обследован в процессе лечения четырехкратно (при включении в исследование, а также на 3, 5 и 7-е сутки) с оценкой клинического статуса и лабораторных показателей.

Исследуемая группа больных включала 72 пациента от 26 до 69 лет (35 мужчин и 37 женщин). Средний возраст составил $28,5 \pm 9,3$ года. Структура клинических форм бактериального ОРС по локализации патологического процесса представлена острым гнойным полисинуситом - 31 пациент, острым односторонним гнойным гайморитом - 17 пациентов, острым односторонним гайморозтмоидитом - 16 пациентов, острым катаральным фронтитом - 8 пациентов. Легкая степень тяжести ОРС диагностирована в 6 случаях у пациентов старше 50 лет. Назначение системной противомикробной терапии в случаях легкого течения бактериального ОРС мы считаем оправданным ввиду возраста наблюдаемых.

Таблица 1. Выраженность симптомов при первичном обследовании, М±т

Симптомы	Этапы обследования			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Болезненность при пальпации (ППН)	1,62±1,05	0,88±0,09	0,30±0,06*	0,03±0,04*
Головная боль	1,84±0,9	1,02±0,09	0,41±0,07*	0,02±0,02*
Данные осмотра полости носа	2,29±0,07	1,55±0,12	0,63±0,08*	0,06±0,05*
Рентгенографические признаки синусита	2,06±0,78	–	–	–

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с первичным обследованием

Таблица 2. Количественные показатели на этапах обследования, М±т

Симптомы	Этапы обследования			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Лихорадка	37,3 ± 0,08	36,7 ± 0,29	36,6 ± 0,04*	36,5 ± 0,01*
Лейкоцитоз (-10 ⁹ /л)	9,03±0,3	8,2±0,21	7,34±0,22*	7,22±0,12*
Ускоренная СОЭ (мм/ч)	18,4±1,24	14,04±1,21	10,5±1,02*	8,08±1,07*

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с первичным обследованием.

Таблица 3. Число пациентов с отсутствием симптомов синусита на этапах исследования, %

Симптомы синусита	Этапы обследования							
	1-й		2-й		3-й		4-й	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезненность при пальпации (ППН)	49	68,1	69	95,8	70	97,2	71	98,6
Головная боль	12	16,7	8	11,1	3	4,2	2	2,8
Патологические изменения при риноскопии	0	0	44	61,1	67	93,1	71	98,6
Повышенная температура тела	34	47,2	69	95,8	72	100	72	100
Лейкоцитоз выше 9 – 10 ⁹ /л	9	12,5	65	90,3	70	97,2	72	100

На момент включения в исследование предположительная длительность течения ОРС составила от 5 до 16 дней. Во всех случаях бактериальному ОРС предшествовала острая респираторная инфекция легкого течения или средней степени тяжести, которую пациенты лечили в домашних условиях: 79% больных под наблюдением участкового терапевта, 21% – самостоятельно. Состояние пациента оценивали по верификационной шкале баллов. Болезненность при пальпации в области проекции придаточных пазух носа (ППН): 0 баллов – отсутствие; 1 балл – слабая; 2 балла – умеренная; 3 балла – выраженная.

Головная боль в области лба: 0 баллов – отсутствие; 1 балл - редкая и кратковременная, быстро проходит самостоятельно; 2 балла – сильная, легко купируется анальгетиками; 3 балла – сильная, длительная, мало поддается фармакотерапии. Данные риноскопии: отек слизистой оболочки носовых раковин, дорожка слизисто-гнойного отделяемого в носовых ходах, гиперемия слизистой оболочки полости носа, выделения в полости носа - слизистые, слизисто-гнойные, гнойные, гнойно-геморрагические: 0 баллов – нет патологии; 1 балл – слабо выражены; 2 балла – умеренно выражены; 3 балла – сильно выражены. Рентгенологическими признаками ОРС считали изменение пневматизации, наличие горизонтального уровня жидкости в проекции околоносовой пазухи: 0 баллов – пневматизация околоносовых пазух сохранена; 1 балл – неомогенное затемнение околоносовой пазухи/пазух; 2 балла – гомогенное тотальное затемнение околоносовой пазухи/пазух или наличие уровня жидкости. Выраженность клинических симптомов при первичном и втором обследовании находилась в пределах 0-3 баллов; при третьем и четвертом обследовании – в пределах 0-2 баллов. Усредненные показатели представлены в табл. 1. Лихорадка при первичном обследовании выявлена у 38 больных, при этом субфебрильная лихорадка определена у 23 пациентов, фебрильная – у 15 пациентов. Лейкоцитоз периферической крови выше 9-109/л определен при первичном обследовании - 63 больных (максимальный показатель – 20-109/л), при втором обследовании – у 7 больных (максимальный показатель – 15-109/л), при третьем – у 2 больных (максимальный показатель – 11-109/л). Ускорение СОЭ выше 15 мм/час при первичном обследовании определено у 34 больных (максимальный показатель - 53 мм/ч), при втором обследовании – у 16 больных (максимальный показатель – 27 мм/ч), при третьем обследовании – у 4 больных (максимальный показатель – 23 мм/ч), при четвертом обследовании - у 5 больных (максимальный показатель – 25 мм/ч). Усредненные показатели лихорадки, лейкоцитоза периферической крови и ускорения СОЭ приведены в табл. 2. Обратная динамика симптомов бактериального ОРС в наблюдаемой группе в среднем соответствовала привычным срокам купирования симптомов (табл. 3). В 98,6% случаев на 7-е сутки констатировано выздоровление. Неблагоприятных побочных эффектов лечения и осложнений за период лечения не выявлено. В процессе лечения всем больным проводили в динамике (согласно протоколу клинического испытания) исследование крови и мочи, побочных влияний препарата на эти показатели выявлено не было. Таким образом, при врачебной оценке на 7-е сутки клиническая эффективность терапии установлена в 98,6% случаев. Пациентам было предложено оценить со своей точки зрения эффективность, комфортность терапии и соответствие фактической обратной динамики симптомов ожидаемому улучшению по следующим критериям:

“Отлично” – терапия высокоэффективна, с первых суток противомикробной терапии наблюдалось стабильное значительное улучшение самочувствия. “Хорошо” – терапия эффективна, стабильное значительное улучшение состояния отмечалось со 2-3-х суток противомикробной терапии. “Удовлетворительно” – незначительное, но стабильное улучшение состояния наблюдалось в течение всего периода наблюдения (7 дней). “Безуспешно” – положительных изменений симптоматики не произошло. “Неудовлетворительно” – ухудшение симптоматики. Результаты опроса представлены на рисунке.

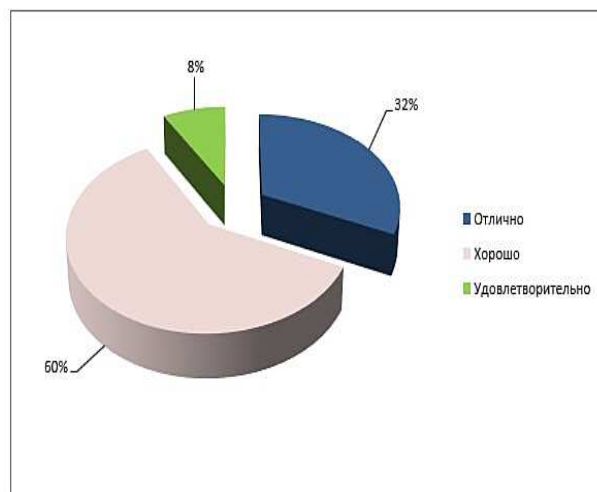


Рис. 1. Эффективность терапии по мнению пациентов

Таким образом, оценка результатов терапии бактериального ОРС противомикробным препаратом азитромицин (Сумамед) в амбулаторном режиме продемонстрировала высокую клиническую эффективность при амбулаторном наблюдении пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников А.Ю. О чем следует помнить практическому врачу для успешного лечения бактериального риносинусита. Дыхание. 2013. V. 2. Pp. 11-14.
2. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Решетько О.В., Палютин Ш.Х., Сулейманов С.Ш., Торопова И.А. Анализ практики применения антимикробных препаратов у амбулаторных пациентов с острым риносинуситом в различных регионах РФ. Российская ринология. 2012. V. 1. Pp. 8-12.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
4. Ушкалова Е.А. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении внебольничных пневмоний у детей. Фарматека, 2004.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: формулярная система. Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. (XII). М.: Эхо, 2011.
6. Amrol D. Single-dose azithromycin microsphere formulation: a novel delivery system for antibiotics // Int. J. Nanomedicine. 2007. 2(1). Pp. 9-12.
7. Jacobs R.F, Maples H.D, Aranda J.V. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients // Pediatr Infect Dis J. 2005. 24(21). Pp. 34-39.
8. Odenbolt-Tornqvist I, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin and azytromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob. Agents. Chemother. 1995. V. 39. Pp. 221-226.
9. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York, 1995. Pp. 51-60.
10. Liu P. Allaudeen H. Chandra R. Comparative pharmacokinetic of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended release regimen versus a 3 day Immediate-release regimen. Antimicrob Agents Chemother. 2007. 51(1). Pp. 103-109.
11. Лазарева Н.В., Лузина Е.В. Применение генериков в клинической практике глазами врачей терапевтического профиля. VII национальный конгресс терапевтов (ноябрь 7-9). М. 2012.

ABSTRACT

The objective of the present publication was to report the result of the evaluation of the clinical effectiveness of azithromycin (Sumamed) antimicrobial therapy used for the treatment of bacterial acute rhinosinusitis (ARS). Dynamics of the reversal of the clinical symptoms of bacterial ARS in the patients of the study group is described. Neither adverse side effects nor complications in response to the treatment were documented. 98.6% of the patients recovered from the disease within 7 days after the onset of the treatment. It is concluded that antimicrobial therapy with the use of azithromycin (Sumamed) based at the outpatient settings provides a highly efficient.

Keywords: acute sinusitis, antimicrobial therapy, azithromycin.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov", Nalchik

© Z.N. Lovpache,
I.V. Khulaev,
A.I. Khulaeva, 2019

АННОТАЦИЯ

Цель работы - представить результаты клинических наблюдений лечения азитромицином (Сумаamed) бактериального острого риносинусита (ОРС). Описана обратная динамика симптомов бактериального ОРС в наблюдаемой группе. Неблагоприятных побочных эффектов лечения и осложнений за период лечения не выявлено. В 98,6% случаев на 7-е сутки констатировано выздоровление. Вывод: терапия бактериального ОРС противомикробным препаратом азитромицин (Сумамел) в амбулаторном режиме продемонстрировала высокую клиническую эффективность.

Ключевые слова: острый риносинусит, противомикробная терапия, азитромицин.

ФГБОУ ВО "Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова", Нальчик

© З.Н. Ловпаче,
И.В. Хулаев,
А.И. Хулаева, 2019