

Современные подходы в лечении острых риносинуситов: взвешенный подход к назначению антибиотиков

С.Я.Косяков, А.Г.Атанесян, К.С.Цаголова
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Риносинусит (РС) становится все более важной проблемой для здоровья человека. В последние десятилетия заболеваемость синуситами увеличилась почти в 3 раза, а удельный вес госпитализированных увеличивается ежегодно на 1,5–2% [1].

Типы и клинические формы

Выделяют два основных типа синусита: острый и хронический. Острый РС (ОРС) – это воспаление, которое длится менее 4 нед, в то время как хронический РС продолжается более 12 нед. ОРС является достаточно распространенным заболеванием, например, в США ОРС болеют около 1 млн человек в год [2].

Клинические формы [3]:

- 1) ОРС – менее 4 нед;
- 2) подострый РС – 4–12 нед;
- 3) рецидивирующий ОРС:
 - 4 и более эпизода острого синусита за год;
 - каждый эпизод длится 7 дней и более;
 - бессимптомный период длится более 2 мес;
- 4) хронический РС – ХРС (более 12 нед).

Возбудители

Наиболее частой причиной острого синусита является вирусная инфекция. Бактериальный синусит встречается значительно реже, только в 0,5–2% случаев, и, как правило, это осложнение вирусного синусита [2].

Вирусы – наиболее частый триггер острого синусита. Так, риновирус, вирусы гриппа и парагриппа являются первичными патогенами у 3–15% пациентов с острым синуситом [4].

По данным Европейского руководства по риносинуситу и полипозу носа (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2012), острому бактериальному РС обычно предшествует вирусный и/или поствирусный катаральный ОРС. ОРС теоретически можно разделить на вирусный, поствирусный и бактериальный, и обычно они развиваются именно в этой последовательности.

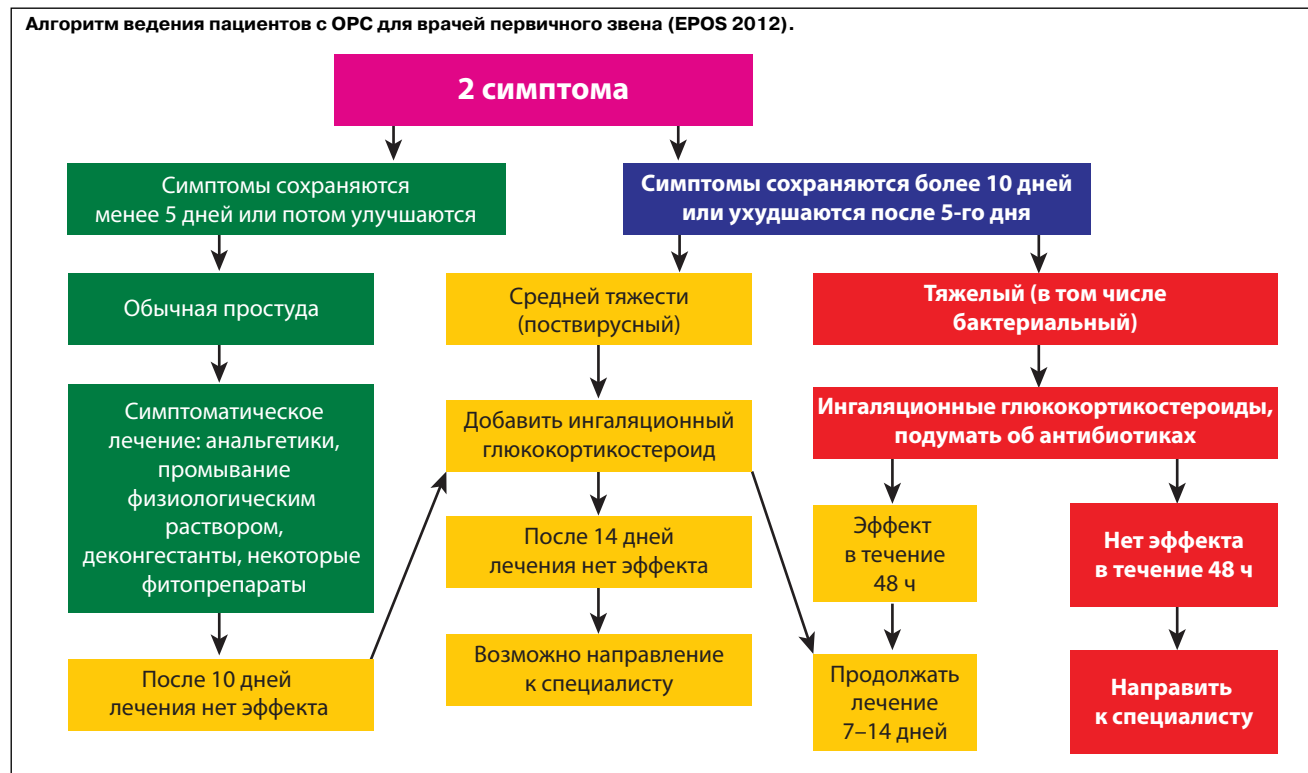
Наиболее распространенными вирусами, выделенными у взрослых при вирусном РС, являются риновирусы и коронавирус. Полагают, что риновирусы – причина около 50% всех острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ). Также часто при ОРВИ выделяются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус и энтеровирус [5].

Патогенез

При вирусной инфекции на пораженных участках респираторного тракта происходят следующие процессы:

- инфильтрация нейтрофилами;
- высвобождение цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин (ИЛ)-1;
- образование провоспалительных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены [6].

Алгоритм ведения пациентов с ОРС для врачей первичного звена (EPOS 2012).



Иммунные процессы, обеспечивающие воспалительную реакцию, обуславливают отечность слизистой оболочки и стимулируют выработку слизи, первоначально имеющей жидкую, а затем густую консистенцию. Вследствие повышения вязкости нарушается мукоцилиарный клиренс, происходит застой секрета [6].

Проблемы

Вирусный РС обычно проходит без лечения за 7–10 дней. Хотя нелеченый острый бактериальный РС также может пройти без лечения, а терапия антибиотиками лишь ускоряет процесс восстановления [7].

В связи с тем, что антибиотики эффективны только при бактериальных, но не вирусных инфекциях, большинство людей при ОРС не нуждаются в их применении [2].

Следовательно, важным для врача является умение различать РС вирусной бактериальной этиологии для предотвращения нерационального использования антибактериальной терапии [8].

По данным опроса Национальной амбулаторной медицинской помощи (The National Ambulatory Medical Care Survey – NAMCS) в США, РС – 5-й по распространенности диагноз, при котором назначаются антибиотики. В 2002 г. на лечение РС антибиотиками приходилось 9 и 21% всех детей и взрослых [9].

ОРС разрешается без применения антибиотиков в большинстве случаев. Антибиотикотерапия должна быть резервом только для пациентов с тяжелым течением острого синусита [4].

Доказательные данные

Кохрановская база опубликовала анализ исследований, сравнивающих эффективность антибиотиков с плацебо и антибиотиков из разных групп между собой в лечении острого гайморита у взрослых. В анализ были включены в общей сложности 59 исследований – 6 плацебо-контролируемых и 53 исследования по сравнению разных классов антибиотиков или разных режимов дозирования одного и того же антибиотика. Среди них 5 исследований с участием 631 пациента сравнивали с плацебо. Рецидив определялся как отсутствие выздоровления или улучшения в течение 7–15 дней. Эти исследования выявили небольшое статистическое различие в пользу антибиотиков по сравнению с плацебо. Однако клиническая значимость результатов сомнительна, так как быстрота выздоровления или улучшения в группах была практически одинаковой: группа плацебо (80%) и группа антибиотика (90%) [9].

Руководства

В EPOS 2012 выдвинуты следующие критерии лечения ОРС антибактериальными препаратами:

- антибиотикотерапия должна проводиться у пациентов с тяжелым РС, особенно при наличии высокой температуры тела;
- антибактериальная терапия показана при тяжелом одностороннем болевом синдроме в области лица;
- врачи должны взвесить пользу и потенциальный риск от назначаемой антибактериальной терапии [4];
- исходя из рациональной фармакотерапии заболеваний уха, горла и носа [10] лечению антибиотиками подлежат только среднетяжелые и тяжелые формы;
- основные критерии назначения антибиотиков:
 - общее состояние пациента,
 - анамнез,
 - наличие гнойного отделяемого в носовых ходах.

Препаратом выбора в лечении среднетяжелых и тяжелых форм РС, а также острых бактериальных РС считается амоксициллин/клавулановая кислота. Альтерна-

тивными препаратами являются цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны. При непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда и цефалоспоринов обосновано назначение макролидов и фторхинолонов III–IV поколений.

Алгоритм

В ходе лечения РС врачи могут использовать специальный алгоритм, разработанный для врачей первичного звена, согласно которому выбор терапии определяется тяжестью симптомов (EPOS 2012); см. рисунок.

Фитопрепараты

В связи с преобладанием вирусного генеза в развитии ОРС и нерациональностью назначения антибактериальных препаратов в последнее время все больше врачей отдают предпочтение в лечении ОРС лекарственным растительным препаратам с секретолитическим, секретомоторным и противовоспалительным действием. В частности, при терапии этого заболевания хорошие результаты продемонстрировало применение лекарственного растительного препарата Синупрет®, созданного по уникальной концепции производства Фитониринг из экстрактов пяти лекарственных растений (корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены) Благодаря уникально подобранному синергичному составу с комплексным действием (секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное и противовирусное действия) Синупрет® обеспечивает комплексный подход к лечению РС.

Мукоцилиарный клиренс

Эпителий синусов и носовой полости ответствен за нормальное функционирование мукоцилиарного аппарата, удаляющего патогенные объекты из носовой полости и синусов [11]. Мукоцилиарный клиренс зависит от биологических качеств жидкости, покрывающей дыхательные пути (желчно-панкреатико-дуоденальное переключение – ЖПДП). Состав ЖПДП регулируется транспортом ионов, в частности ионов хлорида [12].

Нарушения транспорта ионов хлорида приводят к дегидратации ЖПДП и нарушению удаления слизи, что, в частности, имеет место при таком тяжелом заболевании верхних дыхательных путей, как муковисцидоз. Наличие дегидратированной густой слизи повышает риск развития бактериальных инфекций и ведет к ХРС, рефрактерному к медикаментозному лечению [13].

Практическим следствием понимания этого механизма стала разработка препаратов, увеличивающих транспорт ионов и таким образом улучшающих гидратацию слизи и мукоцилиарный транспорт. Препараты, стимулирующие транспорт ионов хлорида, а точнее те из них, которые активируют регулятор трансмембранной проводимости, функция которой нарушена при муковисцидозе, в настоящее время являются предметом активных исследований. Целый ряд флавоноидов оказывает действие на данный регулятор [14]. Так, например, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что Синупрет® увеличивает транспорт ионов хлора и таким образом улучшает гидратацию слизи и мукоцилиарный транспорт [17].

Для некоторых этих субстанций в фармакологических моделях наряду с явными секретолитическими и секретомоторными эффектами удалось подтвердить также противовоспалительные и антимикробные свойства. Как установила группа ученых под руководством Ф.Виргина в ходе исследования, проведенного в 2010 г., биофлавоноиды играют центральную роль в секретолитике: они способны повышать проницаемость так называемых CFTR-каналов – бел-

ка-регулятора мембранной проводимости хлорных каналов (cystic fibrosis transmembrane regulator channel). Этот важный канал посредством транспортировки ионов хлора влияет на поток жидкости в золь-фазе назального секрета, вязкость которого за счет этого снижается; при этом одновременно улучшается работа ресничек мерцательного эпителия [15].

Синупрет®: особенности действия и основные эффекты

Общим фармакологическим свойством растений, входящих в состав Синупрета, является способность блокировать фазу экссудации, уменьшать явления сенсибилизации и снижать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, цветы первоцвета повышают активность реснитчатого эпителия и ускоряют эвакуацию секрета из дыхательных путей, а также оказывают некоторое спазмолитическое действие.

В идеале лекарственное средство наряду с секретолитическими и противовоспалительными эффектами должно, по возможности, обладать также противовирусными и противомикробными свойствами. Этим требованиям соответствует лекарственный растительный Синупрет®, эффективность которого в лечении ОРС и ХРС к настоящему моменту имеет достаточные доказательства, полученные в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в соответствии с научными стандартами.

Так, например, в ходе исследования *in vitro* (B.Glatthaar-Saalmuller и соавт., 2011) удалось продемонстрировать, что указанный комбинированный растительный препарат обладает выраженной противовирусной активностью в отношении основных возбудителей РС [16].

Существуют данные о дозозависимом эффекте этого препарата. Увеличение эффективности на фоне повышения концентрации действующего вещества констатировала рабочая группа под руководством А.Росси, которая рассматривала противовоспалительные эффекты указанного комбинированного лекарственного растительного средства. Ученые проанализировали комбинированный препарат Синупрет®, проведя опыты на животных.

Лекарственный растительный препарат Синупрет® применялся у животных в 2 разных дозировках перорально через 1 ч после внутривенной инъекции:

- низкая дозировка – 100 мг/кг;
- высокая дозировка – 500 мг/кг.

В результате было выявлено, что Синупрет® в выбранных концентрациях значительно сокращал как объем экссудата, так и содержание в нем лейкоцитов. Таким образом было доказано, что и Синупрет® снижает уровень медиаторов воспаления. Благодаря комплексному действию, Синупрет® устраняет отек и воспаление, обладает противовирусным действием и предупреждает развитие осложнений.

Выводы

Таким образом, при вирусных и поствирусных РС необходимо избегать неоправданного назначения антибактериальных препаратов. Комбинированный лекарственный растительный препарат Синупрет® обладает выраженными секретолитическими, противовоспалительными, противовирусными и антибактериальными свойствами, что оправдывает его применение при ОРС и других воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Новые исследования, выявившие улучшение секретолитического и усиление противовоспалительных эффектов, продемонстрировали, что с увеличением дозировки и оптимизацией концентрации действующих веществ эффективность экстракта возросла.

Литература

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М.: Медицинское информационное агентство, 2012; с. 560.
2. Hwang PH, Getz A. *Patient information: Acute sinusitis (sinus infection)*.
3. Lund V, Gwaltney J, Baguero F et al. *Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management*. *J Ear Nose & Throat* 1997; 76 (Suppl): 22.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. *Rhinology* 2012; 50 (Suppl. 23): 1–299.
5. Heikkinen T, Jarvinen A. *The common cold*. *Lancet* 2003; 361 (Issue 9351): 51–9.
6. Werz O. *Herbal Innovation that improves the effectiveness of therapy*. *Naturamed* 2012; 5.
7. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. *Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children*. *Pediatrics* 2009; 124: 9.
8. Wald ER. *Acute bacterial rhinosinusitis in children: Microbiology and treatment*. *N Engl J Med* 2012; 367: 1128–34.
9. Abouvo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al. *Antibiotics for acute maxillary sinusitis*. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008; 16 (2): CD000243.
10. Лопатин А.С. *Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа*. М.: Липпинг, 2012; с. 816.
11. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB. *Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency*. *Laryngoscope* 2009; 119: 2269–74.
12. Trout L, King M, Feng W et al. *Inhibition of airway liquid secretion and its effect on the physical properties of airway mucus*. *Am J Physiol* 1998; 274: L258–L263.
13. Moller W, Haussinger K, Ziegler-Heitbrock L, Heyder J. *Mucociliary and long-term particle clearance in airways of patients with immotile cilia*. *Respir Res* 2006; 7: 10.
14. Fischer H, Illek B. *Activation of the CFTR Cl⁻ channel by trimethoxyflavone in vitro and in vivo*. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 685–92.
15. Virgin F, Zhang S, Schuster D et al. *The Bioflavonoid Compound, Sinupret, Stimulates Transepithelial Chloride Transport In Vitro and In Vivo*. *Laryngoscope* 2010; 120: 1051–6.
16. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus, U, Rode S et al. *Phytomedicine*. *Int J Phytother & Phytopharmacol* 2011; 15.
17. Illek B, Fischer H, Santos G.F., Widdicombe J.H., Machen T.E., Reenstra W.W. *cAMP-independent activation of CFTR Cl⁻ channels by the tyrosine kinase inhibitor genistein*. *Am J Physiol* 1995; 268: 886–93.

Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей

Н.А.Кароли, Е.Е.Архангельская, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России

Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей занимают лидирующее положение в структуре инфекционной патологии во всем мире. В связи с этим по-прежнему остается актуальной проблема рационального выбора антибактериального средства для их эффективного лечения.

Нозологические формы

Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей, – это острые бронхиты (ОБ), обострения хронического необструктивного бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также пневмонии [1]. Указанная инфекционная бронхолегочная патология характеризуется соответствующими этиологическими особенностями, клиническими проявлениями, течением, прогнозом, подходами к лечению. Если при ОБ основными этиологическими агентами являются вирусы, не требующие назначения антибактериальных препаратов, то у больных с обострением хронического бронхита – ХБ/ХОБЛ применение антибиотиков во многих случаях обострения оправдано. Необходимость же антибактериальной терапии при пневмонии не требует обсуждений.

Макролиды

Клиническая практика ведения больных с инфекциями дыхательных путей (ИДП) свидетельствует о том, что одно из ведущих мест в антибактериальной терапии этой категории пациентов принадлежит макролидам. Макролиды – это класс антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода, соединенное с разными сахарами. Это очень большой класс (более 2000) соединений, который включает как природные вещества, выделяемые из грибов и других организмов, так и синтетические молеку-

лы аналогичной структуры. Одним из ведущих направлений клинического использования макролидов являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями. Макролиды лидируют по частоте применения при ИДП, особенно в амбулаторной практике. Это обусловлено не только хорошим клиническим эффектом и высоким профилем безопасности этих препаратов, но и этиологическими факторами возникновения заболеваний респираторного тракта. Самым популярным представителем «новых» макролидов является азитромицин, активность которого в отношении бактерий связана с его уникальной 15-членной химической структурой. За создание молекулы азитромицина была присуждена премия Американского химического общества.

Азитромицин

Азитромицин – один из самых назначаемых макролидов в мире. Отечественные данные относительно соотношения цена/качество достоверно подтверждают, что этот препарат занимает лидирующее положение. В стандарте медицинской помощи больным ХОБЛ (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.11.2004 г. №271) азитромицин указан в числе антибиотиков для лечения обострений наряду с кларитромицином, амоксициллином с клавулановой кислотой, моксифлоксацином. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции: в зависимости от нозологической формы он используется как препарат 1-й линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств.

Препарат имеет длительный период полувыведения, обеспечивает более высокие концентрации в тканях и