

Эффективность рокситромицина в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов

К.м.н. А.А. Кривопапов, к.м.н. И.В. Фанта, С.В. Шервашидзе, В.А. Шаталов

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Первичная заболеваемость при очаговой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов взрослого и детского населения, согласно статистической информации Минздрава России, не имеет тенденции к снижению. Основные причины роста заболеваемости: неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям, являющимся причиной вторичных иммунодефицитных состояний и бактериальных инфекций ЛОР-органов; устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам, обусловленная генетическими механизмами и способностью патогенов к образованию биопленок.

Единственная группа антибактериальных препаратов, способных воздействовать на бактериальные биопленки, – макролиды. Основной областью применения рокситромицина – полусинтетического 14-членного макролида – является терапия инфекций ЛОР-органов. Данные современных исследований, раскрывающие механизмы действия рокситромицина как на бактерии, так и на организм человека, свидетельствуют об обоснованном широком применении этого препарата в оториноларингологической практике. Рокситромицин обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом. Высокая эффективность рокситромицина при лечении инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха подтверждена результатами многих рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: оториноларингологическая специализированная помощь, макролиды, рокситромицин.

Для цитирования: Кривопапов А.А., Фанта И.В., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Эффективность рокситромицина в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов // PMЖ. 2017. № 6. С. 416–419.

ABSTRACT

The effectiveness of Roxithromycin in the treatment of infectious and inflammatory diseases of ENT organs

Krivopalov A.A., Fanta I.V., Shervashidze S. V., Shatalov V.A.

Saint-Petersburg research Institute of ear, throat, nose and speech

According to statistics of the Ministry of health of Russia the primary disease incidence in focal infectious-inflammatory pathology of ENT organs of the adult and child population has no tendency to decrease. The main reasons for the excess incidence are unfavorable epidemiological situation of acute respiratory viral infections that causes secondary immunodeficiency disorders and bacterial infections of ENT organs, resistance of microorganisms to antibiotics, due to genetic mechanisms, as well as pathogens ability to form "biofilms". The only group of antibacterial drugs that have the ability to impact on the bacterial biofilms are the macrolides. The main application of roxithromycin – a semi-synthetic 14-membered macrolide, is the therapy of ENT organs infections. The modern studies that reveal the mechanisms of action of roxithromycin in relation to bacteria and the human body, suggests that the wide use of this drug in otorhinolaryngological practice is justified. Roxithromycin has anti-inflammatory and immunomodulatory effects. A high efficiency of roxithromycin in treating infections of the upper respiratory tract and the middle ear was confirmed by the results of many randomized clinical trials.

Key words: ENT specialist care, macrolides, roxithromycin.

For citation: Krivopalov A.A., Fanta I.V., Shervashidze S. V., Shatalov V.A. The effectiveness of Roxithromycin in the treatment of infectious and inflammatory diseases of ENT organs // RMJ. 2017. № 6. P. 416–419.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, патология органов дыхания занимает 1-е (в ряде стран – 2-е) место в структуре заболеваемости населения во всем мире. В нашей стране в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют до 60% [1]. Согласно статистической информации Минздрава России, первичная заболеваемость при очаговой патологии ЛОР-органов взрослого и детского населения не имеет тенденции к снижению [2].

По данным главных специалистов-оториноларингологов 34 субъектов Российской Федерации 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 госпитализаций – 0,3 на 1000 населения [3].

Роль респираторных вирусных инфекций

Одной из причин роста заболеваемости ЛОР-органов может служить неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Эпидемии гриппа и ОРВИ возникают ежегодно и поражают до 15% населения земного шара. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей наносят самый большой экономический ущерб из всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них

до 90% – ОРВИ [3]. До 90% всей инфекционной заболеваемости в детской практике составляют ОРВИ, при этом на их лечение приходится до 80% всей деятельности участкового педиатра. Количество заболевших детей в 4 раза превышает количество заболевших взрослых [4]. Во взрослой практике на долю ОРВИ приходится до 25–30% всех случаев временной нетрудоспособности.

Столь высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. Известно более 200 штаммов вирусов возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, респираторно-синцициальные вирусы и др. При этом отмечается высокая изменчивость вирусов и тропность их к зонам поражения респираторного тракта: риновирусы, которые насчитывают около 100 штаммов, – наиболее частая причина острых инфекционных ринитов [5].

Важнейший фактор в патогенезе ОРВИ – нарушение неспецифических механизмов защитной функции респираторного эпителия. Первым звеном в этой цепи нарушений является адгезия вирусов на поверхность носовой слизи, покрывающей эпителий. При недостаточности защитной функции слизистой оболочки носа (лизоцима, муцина, лактоферрина, мукоцилиарного клиренса), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции происходит фиксация и инвазия вирусов в клетку, запускается процесс репликации инфекционного агента и гибели клетки мерцательного эпителия. Ответом на повреждение становится диффузное поражение всех отделов носовой полости с развитием классических симптомов воспалительной реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком слизистой, выраженная экссудация, остановка мукоцилиарного эскалатора, стаз слизи с затоплением и резким сужением носовых ходов, нарушение всех функций полости носа [6].

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния – неотъемлемая часть клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне повышается риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Острый воспалительный процесс ЛОР-органов (развитие острых и обострение хронических гнойных риносинуситов, острых средних отитов, острых форм и обострения хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированный с вирусной респираторной инфекцией, возникает с достаточно высокой частотой [7].

Проблема антибиотикорезистентности

Постоянный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из актуальных и нерешенных задач современной медицинской науки. Злободневность проблемы поддерживается тем, что при применении нового антибактериального препарата неизменно возникает устойчивость к нему. Сегодня весь мир вступает в постантибиотическую эру, и это происходит повсеместно, как в развитых, так и в развивающихся странах [8]. Значимость проблемы антибиотикорезистентности определяется также тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Широкое распространение резистентных внутрибольничных патогенов, тяжелых и осложненных форм инфекционных заболеваний ведет не только к удорожанию стоимости лечения, но и росту больницы летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из причин

увеличения частоты гнойно-септических отогенных и риносинусогенных, а также внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах. За период с 2009 по 2014 г., по данным главных специалистов-оториноларингологов регионов РФ, зарегистрировано увеличение частоты встречаемости указанных осложнений у больных риносинуситом на 0,35%, у больных средним отитом – на 0,13%, при инфекциях глотки и гортани – на 1,31% [3].

Современные медико-биологические исследования доказывают способность большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к образованию биопленок. «Биопленка» – термин, обобщающий формы существования микроорганизмов в сообществах. Биопленки, включающие много видов микроорганизмов, составляют микроконсорциумы, или смешанные биопленки – это сложно устроенные комплексы с высокоорганизованной архитектурой и ультраструктурой, с высоким уровнем межклеточной коммуникации и горизонтальной передачи генов. Открытие биопленок стало фундаментальным научным достижением, которое заставляет менять традиционные подходы к терапии инфекционных заболеваний. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [9, 10].

Установлено, что значительная часть антибиотиков не способны проникать в биопленки и действуют только на расселяющиеся клетки (бактериальные клетки, отделяющиеся от биопленки в процессе ее существования и формирующие новые биопленки различных локализаций). Ограничен выбор антибиотиков, действующих внутриклеточно. Единственной группой антибиотиков, которые способны относительно быстро (в течение нескольких часов) накапливаться одновременно в цитозоле и лизосомах в стабильных высоких концентрациях, являются макролиды [11].

Особенности макролидов

Макролиды – антибиотики, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Механизм антимикробного действия макролидов обусловлен торможением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром 50S-субъединицы рибосом. При этом угнетаются транслокация и транспептидация, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Макролиды обычно оказывают бактериостатическое действие, однако только в высоких концентрациях и только по отношению к микроорганизмам, находящимся в фазе роста. Макролиды могут оказывать и бактерицидное действие, например на β -гемолитические стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*), являющиеся одними из основных патогенов при остром и хроническом тонзиллофарингите [12].

Сегодня в России насчитывается более 10 зарегистрированных макролидов, среди которых обращает на себя внимание рокситромицин. Рокситромицин – полусинтетический 14-членный макролид, разработанный фармацевтической компанией Hoechst Uclaf (Германия) [13]. Рокситромицин 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 [14, 15].

Основные патогены при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов показаны в таблице 1. По данным мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* (патоген острых риносинуситов и средних отитов) в многоцентровом российском исследовании ПеГАС, в Российской Федерации в настоящее время отсутствует проблема резистентности пневмококков к макролидам [16, 17]. Фармакодинамическая активность макролидов *in vitro* сохраняется на относительно стабильном уровне, а доля нечувствительных штаммов не превышает 8,2% для 14-членных макролидов (рокситромицин) с относительно постоянным значением МПК90 [18].

Рокситромицин снижает вирулентность микроорганизмов. В частности, он является единственным антибиотиком, препятствующим продукции пневмолизина у *S. pneumoniae*, замедляющим развитие бактериемии при инфекциях, вызванных стрептококками, устойчивыми к макролидам. Рокситромицин высокоактивен в отношении *Moraxella catarrhalis* (МПК50 – 0,12 мг/л), существенно снижает способность адгезии этого патогена к клеткам респираторного эпителия [12].

Модификация лактонного кольца привела к появлению трех кардинальных отличий рокситромицина от эритромицина: 1) расширение антибактериальной активности на грамтрицательную флору (*Hemophilus influenzae*, *Neisseria spp.* и др.); 2) более высокая кислотоустойчивость и улучшенная всасываемость в желудочно-кишечном тракте; 3) способность создавать более высокие концентрации в клетках с увеличением продолжительности периода полувыведения [11]. Рокситромицин активен в отношении *S. aureus* (метициллиночувствительных штаммов), *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы [12, 19].

В последние годы выявлено несколько эффектов рокситромицина, не относящихся напрямую к его противомикробной активности. Рокситромицин обладает способностью стимулировать мотиловые рецепторы, снижать секрецию гликоконъюгатов, что приводит к увеличению частоты биения ресничек мерцательного эпителия и снижению продукции муцина. Кроме того, этот антибиотик ингибирует продукцию ТФРР1, снижая пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов и подавляя реакцию воспаления. Противовоспалительный эффект рокситромицина заключается в подавлении продукции провоспалительных цитокинов, снижении уровня интерлейкинов (ИЛ-1Р, ИЛ-8, ИЛ-10), эласта-

зы нейтрофилов, в уменьшении продукции оксидаз лейкоцитами [20].

Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп лекарственных средств, а рокситромицин обладает наилучшей переносимостью, что является одним из важнейших его качеств. Профиль безопасности рокситромицина связан со значительно менее выраженным влиянием на кишечную флору и моторику ЖКТ. Рокситромицин очень редко вызывает аллергию, может использоваться больными бронхиальной астмой и другими заболеваниями аллергической природы [21].

Основная область применения рокситромицина – терапия инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Его высокая эффективность при лечении инфекций дыхательных путей подтверждена результатами многих рандомизированных клинических исследований. Так, клиническая эффективность 10-дневного курса рокситромицина была сопоставимой с таковой р-лактамов (амоксциллина/клавуланата, цефаклора) и других макролидов (азитромицина, кларитромицина) при лечении острого фарингита, тонзиллита, острого среднего отита и риносинусита [22–24]. Согласно данным N.C. Karalus et al., рокситромицин по эффективности не отличается от амоксициллина/клавуланата при респираторных инфекциях различной локализации, но лучше переносится больными [25]. В другом клиническом исследовании эффективность рокситромицина, назначенного однократно (300 мг/сут) 100 пациентам с острым средним отитом (85%), тонзиллофарингитом (31%) и острым риносинуситом (11%), сравнивалась с амоксициллином/клавуланатом (1,0 г 2 р./сут). По окончании терапии эффективность лечения рокситромицином составила 82%, амоксициллином/клавуланатом – 78% [26].

В настоящее время в Российской Федерации на фармацевтическом рынке присутствует препарат рокситромицина (Эспарокси®), производителем которого является фармацевтическая компания «Эспарма ГмБХ» (Германия) [27]. Препарат биоэквивалентный оригинальному препарату активно применяется в Германии и отличается доступной ценой. *In vitro* к препарату Эспарокси® чувствительны: бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*), *Neisseria meningitidis* (*Meningococcus*), *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori* (*Campylobacter*), *Gardnerella vaginalis*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Haemophilus ducreyi*. В оториноларингологической практике препарат показан для терапии инфекций легкой и средней степени тяжести, вызванных чувствительными к препарату возбудителями: острого и хронического тонзиллофарингита, риносинусита, среднего отита. Препарат выпускается в форме таблеток по 150 мг, разрешен к применению взрослыми и детьми. Способ применения и дозы: внутрь, взрослым – 150 мг 2 р./сут утром и вечером до еды или 300 мг однократно. Курс лечения определяется индивидуально в зависимости от показаний, тяжести инфекционного процесса и активности возбудителя; при инфекциях, вызванных бета-гемолитическим стрептококком, курс лечения должен составлять не менее 10 дней. Детям и подросткам старше 12 лет массой тела свыше 40 кг – как для взрослых.

Таблица 1. Основные патогены при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов (15–17)

Риносинусит	Острый средний отит	Тонзиллофарингит, ларингит
<i>S. pneumoniae</i> (до 42,0 %). <i>Haemophilus influenzae</i> (20–25%). р-гемолитические стрептококки группы А (15,5%). <i>S. pyogenes</i> (6,9%). <i>S. aureus</i> (4,0%). <i>H. parainfluenzae</i> (2,3%). <i>Moraxella catarrhalis</i> (1,1%)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (до 60,0%). <i>M. catarrhalis</i> (3–10%). <i>S. pyogenes</i> (2–10%). <i>S. aureus</i> (1–5%)	р-гемолитические стрептококки группы А (до 40–50%). <i>S. pneumoniae</i> . <i>Streptococcus pyogenes</i> . <i>S. aureus</i> . <i>H. influenzae</i> (до 50–60%)

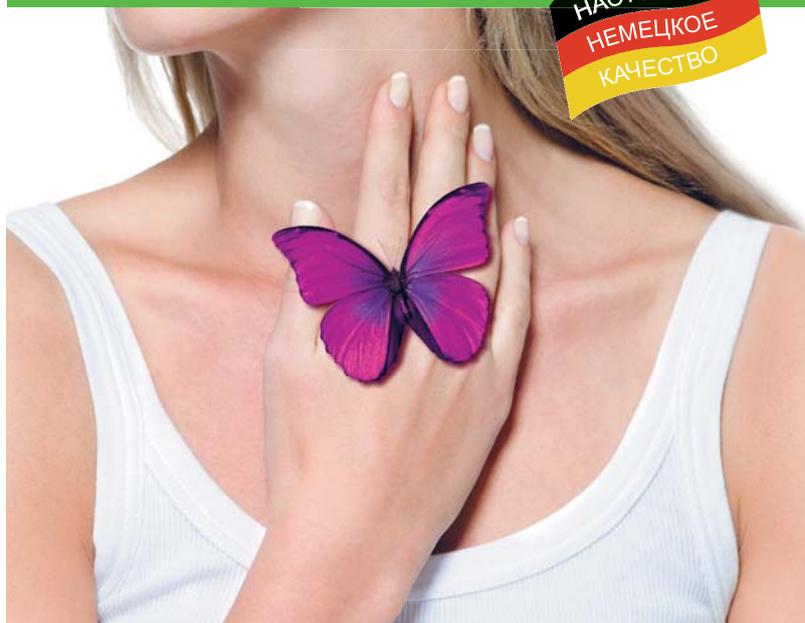
Таким образом, данные современных исследований, раскрывающие механизмы действия рокситромицина относительно бактерий, а также относительно организма человека, свидетельствуют о том, что широкое применение этого препарата в оториноларингологической практике является обоснованным. Высокая внутриклеточная концентрация, 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 – все это позволяет отнести рокситромицин к препаратам выбора и выдвигает его на приоритетное место по частоте применения.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 310 (июль 2015 г.) // ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/> [Informacionnyj buljulen' VOZ № 310 (jul' 2015 g.) // VOZ. Bank dannyhGlobal'nojobservatorizdravoohranenija. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/> (in Russian)].
2. Банк документов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs> [Bank dokumentov Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs> (in Russian)].
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. и др. Демографические и клиничко-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. Росоторинолог. 2016. Т. 80(1). С. 48–60 [Krivopalov A.A., JanovJu.K., Astashhenko S.V., ShherbukA.Ju., Artjushkin S.A., Vahrushev S.G. et al. Demographics, clinical features and epidemiology of the otogenic intracranial complications at the present stage. Rosotorinolar. 2016. T. 80(1). S. 48–60 (in Russian)].
4. Крючко Т.А., Кушнерева Т.В., Остапенко В.П., Коленко И.А. Проблемные вопросы амбулаторного ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Современная педиатрия. 2014. № 8(64). С. 65 [Krijuchko T.A., Kushnereva T.V., Ostapenko V.P., Kolenko I.A. Problemnnye voprosy ambulatornogo vedenija detej s ostrymi respiratornymi virusnymi infekcijami // Sovremennaja pediatrija. 2014. № 8(64). S. 65 (in Russian)].
5. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М. – СПб.: БИНОМ–Невский диалект, 2000 [Bartlett Dzh. Infekcii dyhatel'nyh putej: prakt. ruk-vo po diagnostike i lecheniju infekcij respiratornogo trakta; per. s angl. M. – SPb.: BINOM–Nevskijdiialekt, 2000 (in Russian)].
6. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник оторинолар. 2000. № 3. С. 60–64 [Rjazancev S.V., Hmel'nickaja N.M., Tyrnova E.V. Rol' slizistoj obolochki v zashhite LOR-organov ot potencial'no patogennyh dlja organizma antigennyh faktorov. Vestn. otorinolar. 2000. № 3. S. 60–64 (in Russian)].
7. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11(2). С. 143–151 [Andreeva I.V., Stecjuk O.U. Infekcii dyhatel'nyh putej: novyj vzgljad na starye problemy // Klinich. mikrobiol. Anntimikrob. himioter. 2009. T. 11(2). S. 143–151 (in Russian)].
8. Harper K., Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition // International J of Environmental Research and Public Health. 2010. Vol. 7(2). P. 675–697.
9. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными биопленками // Болезни и возбудители. 2012. Т. 14(4). С. 268–275 [Ljamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problemy v medicine, svjazannye s bakterial'nymi bioplenkami // Bolezni i vobuditeli. 2012. T. 14(4). S. 268–275 (in Russian)].
10. Suh J.D., Cohen N.A., Palmer J.N. Biofilms in chronic rhinosinusitis // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2010. Vol. 18(1). P. 27–31.
11. Phillips I., Pecheire J.-C., Davies A. et al. Roxithromycin: a new macrolides. Symposium. Paris, 29–30 may 1987 // J AntimicrobChemother. 1987. Vol. 20. P. 1–187.
12. Bryskier A. Roxithromycin: review of its anti-microbial activity // J AntimicrobChemother. 1998. Vol. 41. P. 1–21.
13. Available from: <http://www.bioanalytical.com/info/calendar/99/03hoech.htm> 18.12.2012.
14. Веселов А.В. Клиничко-фармакологические аспекты практического применения рокситромицина // Фарматека. 2006. № 4. С. 28–37 [Veselov A.V. Kliniko-farmakologicheskie aspekty praktičeskogo primenenija roksitromicina // Farmateka 2006. № 4. S. 28–37 (in Russian)].
15. Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей. СПб.: Национальный регистр. 2008. 100 [Rjazancev S.V., Kocherovec V.I. Jetiopatogeneticheskaja terapija zabolevanij verhnih dyhatel'nyh putej. SPb.: Nacional'nyj registr. 2008. 100 (in Russian)].
16. Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Острый и хронический тонзиллит, фарингит: терминология, этиология, диагностика, лечение // Doctor.Ru. 2014. Т. 98(10). С. 66–70 [Artjushkin S.A., Eremina N.V. Ostryj i hronicheskiy tonsillit, faringit: terminologija, jetiologija, diagnostika, lechenie. Doctor.Ru. 2014. T. 98(10). S. 66–70 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

НАСТОЯЩЕЕ
HEMЦKOE
KAKECTBO



Антибиотик оптимального действия



- Широкий спектр действия
- Высокие и стабильные концентрации в крови и в тканях
- Удобный однократный режим дозирования
- Высокий профиль безопасности