

© С. В. Рязанцев, Л. Э. Тимчук, Г. П. Захарова, 2013
УДК 616.211-036.11-002.3:615.33

С. В. Рязанцев
докт. мед. наук

Л. Э. Тимчук
канд. мед. наук

Г. П. Захарова
докт. мед. наук

НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург

Эффективность и безопасность применения препарата «Амписид» у больных с острым гнойным риносинуситом

Главная цель системной антибиотикотерапии при остром риносинусите — эрадикация инфекции и восстановление стерильности синуса. С учетом типичных возбудителей и российских данных об антибиотикрезистентности, препаратом первого выбора при острых синуситах являются полусинтетические антибактериальные лекарства из группы аминопенициллинов. Амписид — бактерицидный, защищенный антибиотик широкого спектра действия, высокоэффективный при лечении острых гнойных риносинуситов.

Ключевые слова: Амписид, сультамициллин, антибиотик широкого спектра действия, риносинусит

Воспалительные заболевания околоносовых пазух являются одной из самых актуальных проблем оториноларингологии. Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36 % составляют люди, страдающие синуситами. Еще большую долю составляют синуситы среди амбулаторных пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей. По данным Национального центра по статистике болезней США, в 2004 г. синуситы стали в этой стране самым распространенным хроническим заболеванием. Почти каждый восьмой человек в США болен или когда-либо болел синуситом, в 2006 г. в США синусит был зарегистрирован у 34,9 млн человек. В Германии за последнее десятилетие ставится от 7 до 10 млн диагнозов острого и хронического синусита [1].

Острые синуситы — это не только локальное поражение, а заболевание всего организма с реакцией многих систем и органов. Проявлениями общей реакции на воспаление околоносовых пазух, в частности, служит лихорадочное состояние и типичные изменения крови (при острых и обострениях хронических синуситов), а также общее недомогание, слабость, головные боли. Так как эти симптомы сопровождают и другие очаговые инфекции, то в диагностике синуситов первостепенное значение приобретают местные проявления воспалений.

Наиболее частыми жалобами при воспалении околоносовых пазух являются головные боли, затруднение носового дыхания, патологические выделения из носа и носоглотки, расстройство обоняния.

Важное значение в выявлении синуситов имеет последовательное проведение передней, средней и задней риноскопии. К риноскопическим признакам синуситов относят отделяемое в носовых ходах, гиперемия, отечность и гиперплазия слизистой оболочки.

Однако отсутствие патологического отделяемого в полости носа не исключает заболевания пазух. В частности, отделяемого может и не быть (периодически или постоянно) при нарушении проходимости сообщения пораженных пазух с полостью носа или при большой вязкости отделяемого.

Для уточнения диагноза, установления характера и распространенности поражения околоносовых пазух применяют рентгенографию и диагностическую пункцию пазух.

Рентгенологические методы исследования околоносовых пазух являются одними из наиболее распространенных методов в диагностике синуситов, позволяющими судить о наличии или отсутствии пазух, их форме, размерах, а также о характере и локализации патологического процесса, на компьютерной томограмме можно видеть горизонтальный уровень экссудата.

Пункция околоносовых пазух, как с диагностической, так и с лечебной целью, нашла широкое применение в практике. В настоящее

Сергей Валентинович Рязанцев
e-mail: lor-obchestvo@bk.ru

время чаще всего производят пункцию верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход.

В большинстве руководств по лечению острых синуситов системная антибиотикотерапия относится к средствам первого ряда в лечении данного заболевания. Главная цель системной антибиотикотерапии при остром риносинусите — эрадикация инфекции и восстановление стерильности синуса. Выбор препарата при острых процессах, в большинстве случаев, проводят эмпирически на основе данных о преобладании тех или иных возбудителей, их резистентности в регионе и с учетом тяжести состояния больного.

С учетом типичных возбудителей и российских данных об антибиотикрезистентности, препаратом первого выбора при острых синуситах являются полусинтетические антибактериальные препараты из группы аминопенициллинов. Лечение острого бактериального синусита включает назначение соответствующей антибактериальной терапии в течение 10–14 дней. Амписид — комбинированный антибиотик из группы аминопенициллинов, защищенный ингибитором бета-лактамаз — сульбактамом. В состав Амписида входит сультамициллин, представляющий собой пролекарство, во время всасывания которого происходит гидролиз, при этом биодоступность ампициллина превышает таковую при приеме эквивалентной дозы обычного ампициллина [2–4]. Антибактериальный компонент препарата является ампициллин 250 мг — антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов, который оказывает бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы во время фазы активного размножения, угнетая биосинтез мукопептида клеточной стенки [5]. Сульбактам 125 мг, кроме ингибирования бета-лактамаз, обладает умеренной активностью против нейссерий, моракселл и ацинетобактеров. Сульбактам связывается также с пенициллинсвязывающими белками.

Сульбактам/ампициллин обладает широким спектром антибактериального действия, включая грамположительных и грамотрицательных возбудителей, полирезистентные и метициллинрезистентные пневмококки. Многочисленные клинические исследования сультамициллина, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали высокую эффективность препарата при лечении бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей как у взрослых, так и у детей [6–8]. Большинство исследований показали превосходный профиль безопасности препарата [4, 9],

что позволяет использовать Амписид в течение длительной эрадикационной терапии, а также для профилактики обострений хронических инфекций респираторного тракта. Амписид кислотоустойчив. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Clostridium spp.*, неспорообразующих анаэробов *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, в том числе *Bacteroides fragilis*).

На базе НИИ ЛОР были обследованы 30 больных 19–57 лет с острым гнойным риносинуситом среднетяжелой формы (мужчин — 14, женщин — 16). Длительность заболевания — не более 7 дней. Все больные до поступления в клинику не получали антибактериальных препаратов. Лечение больных проводили по стандартной схеме: разгрузочная, секретолитическая, местная терапия (пункции верхнечелюстных пазух, перемещение по методу PROETZ), курс физиотерапевтических процедур и антибактериальная терапия препаратом «Амписид» (*sultamicillin*).

Все пациенты получали препарат «Амписид» в дозе 750 мг 2 раза в день [10]. Общий курс лечения продолжительностью 10 дней завершали оценкой клинической эффективности по объективным критериям. Наличие гнойного отделяемого в околоносовых пазухах определяли классическим пункционным методом и по данным компьютерно-томографического исследования в динамике.

Оценку субъективных и объективных критериев проводили по пятибалльной шкале: 0 баллов — отсутствие клинического симптома; 1 — слабо выражен; 2 — умеренно выражен; 3 — интенсивно выражен; 4 — значительно выражен; 5 — симптом максимально выражен.

Динамические изменения фиксировали на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения (*рис. 1*).

При первичном осмотре тщательно собирали анамнез заболевания, его длительность и характер течения, оценивали общее состояние больного (болевого синдром, лихорадка и т. д.) Риноскопически выявляли диагностически важные симптомы — нарушение носового дыхания, наличие гнойного отделяемого, отёк и гиперемия слизистой оболочки полости носа и т. д.

На фоне проводимой терапии отмечали значительное улучшение общего состояния больных уже на следующие сутки лечения.

Больные до начала терапии отмечали затруднение носового дыхания разной степени выраженности (см. рис. 1), к 5-м суткам лечения дыхание носом восстанавливалось в значительной степени — $1,13 \pm 0,1$, а интенсивность болевого синдрома снижалась до $0,233 \pm 0,01$.

У пациентов в наблюдаемой группе к концу курса терапии препаратом «Амписид» наблюдали статистически значимую ($p < 0,05$) регрессию следующих симптомов: головная боль, боль в проекции околоносовых пазух, затруднение носового дыхания, выделения из носа.

Ежедневно больным проводили пункция верхнечелюстных пазух, являющуюся «золотым стандартом» в России и странах бывшего Советского Союза в лечении острых гнойных синуситов и наиболее объективным методом оценки клинической эффективности проводимой терапии.

Преимуществами пункционного лечения является возможность быстрой и целенаправленной эвакуации гнойного отделяемого из полости околоносовой пазухи, что соответствует основополагающим принципам гнойной хирургии. При наличии слизистогнойного отделяемого пункция околоносовых пазух является необходимым и облигатным методом лечения.

Санацию околоносовых пазух регистрировали к 5-м суткам лечения ($1,4 \pm 0,07$), а полное исчезновение отделяемого из носа и околоносовых пазух отмечали на 10-е сутки (рис. 2).

Пункция была проведена 30 (100%) пациентам группы, аспират получен у 30. При проведении пункции верхнечелюстных пазух оценивали характер отделяемого.

При первом осмотре у больных отмечали преобладание отёка, характеризующегося блоком соустьев верхнечелюстных пазух ($3,4 \pm 0,2$) и гнойного отделяемого ($2,7 \pm 0,21$). На фоне приёма препарата «Амписид» содержимое верхнечелюстных пазух уменьшалось в объёме и меняло свою консистенцию.

На рис. 3 представлены изменения отделяемого из носа и выраженности отёка соустьев верхнечелюстных пазух у пациентов в течение терапии.

Таким образом, наблюдали значительное уменьшение доли пациентов с гнойным и слизисто-гнойным характером отделяемого из околоносовых пазух и увеличение доли пациентов, у которых отделяемого не было.

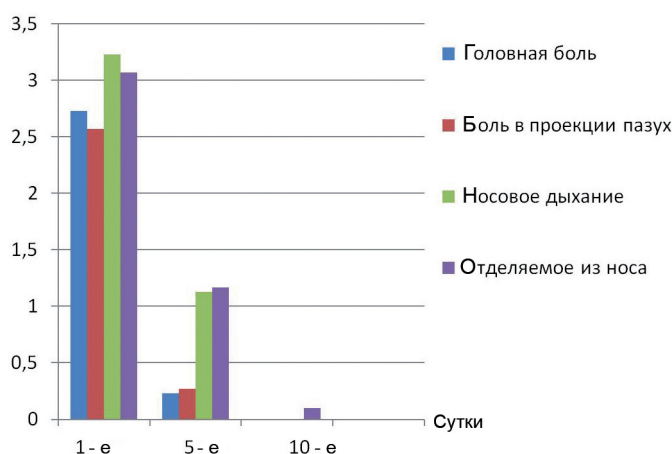


Рис. 1. Выраженность клинических симптомов у больных с острым гнойным риносинуситом

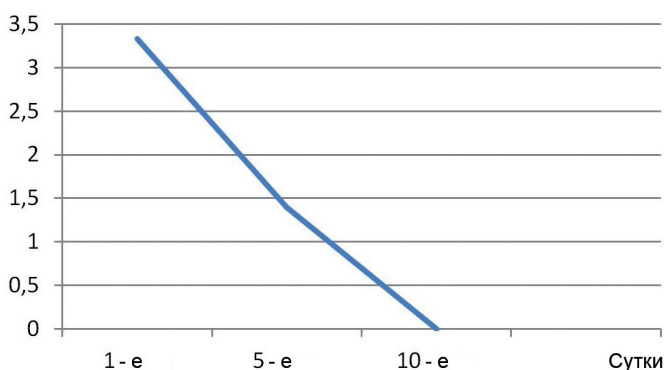


Рис. 2. Динамика отделяемого верхнечелюстных пазух у больных с гнойным риносинуситом

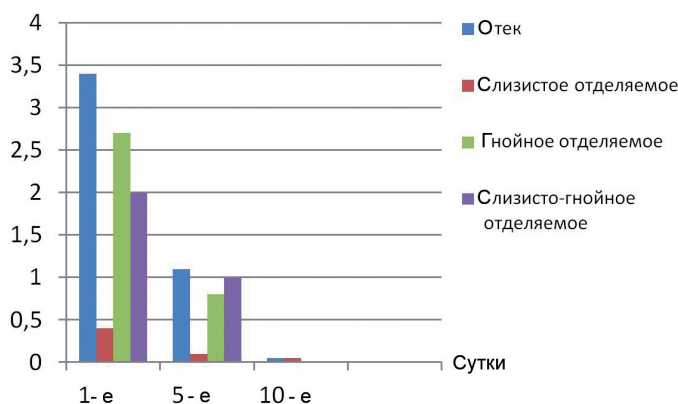


Рис. 3. Характер отделяемого из носа у пациентов с острым синуситом в течение терапии

Данные пункционного лечения подтверждались данными объективного обследования.

Рентгенологический контроль при последующих двух осмотрах выявил значительную положительную динамику. Околоносовые пазухи к 10-м суткам лечения не содержали жидкостного компонента (рис. 4).

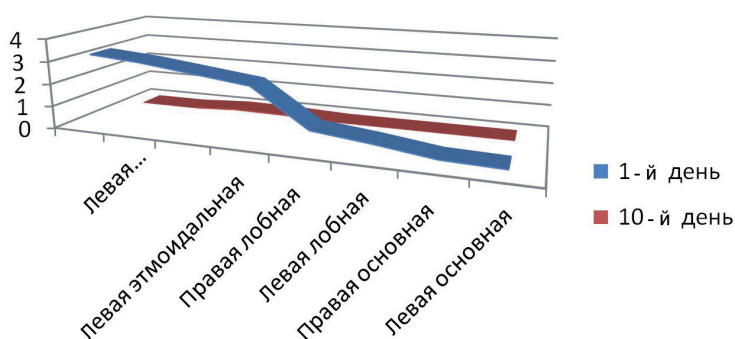


Рис. 4. Динамика рентгенологических изменений в околоносовых пазухах у больных с острым гнойным риносинуситом

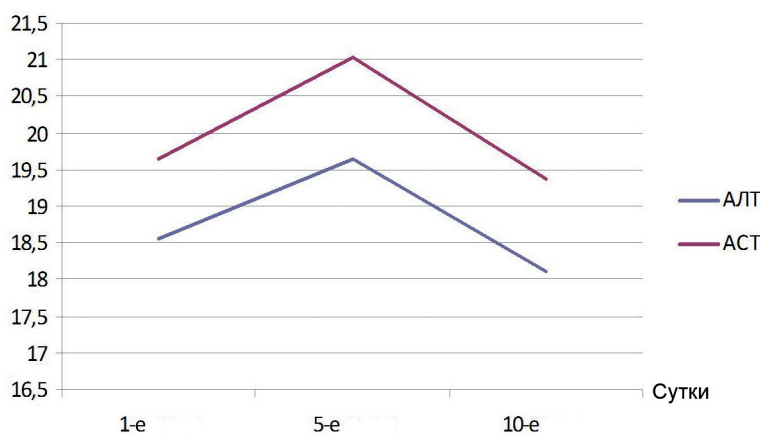


Рис. 5. Уровень АЛТ и АСТ у больных с острым гнойным риносинуситом

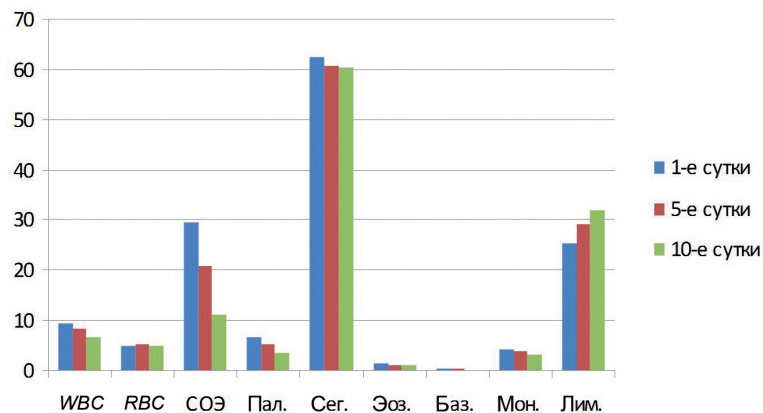


Рис. 6. Динамика показателей клинического анализа крови у больных с острым гнойным риносинуситом

Анализ динамических изменений в околоносовых пазухах показал, что полная санация наступала к 10-м суткам наблюдения, сохранялся лишь отёк в клетках решётчатого лабиринта ($0,13 \pm 0,1$).

Во время терапии отмечали хорошую переносимость препарата «Амписид». Биохимическое исследование крови на фоне применения препарата не выявило значимых изменений уров-

ня АЛТ и АСТ до и после терапии (рис. 5).

Повторные определения показателей крови были проведены пациентам при втором и третьем осмотрах в течение периода наблюдения. К концу курса терапии препаратом «Амписид» статистически значительно уменьшились показатели СОЭ, а также уменьшилось количество лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов, страдающих острым риносинуситом (рис. 6).

Как известно, воспаление является нормальной реакцией слизистой оболочки околоносовых пазух, направленной на уничтожение вирусов и бактерий.

Противовоспалительная терапия направлена, в первую очередь, на блокаду каскада медиаторных реакций, усиливающих воспаление. Это ведет к купированию таких основных симптомов воспаления при острых синуситах, как боль, отек, расширение сосудов слизистой оболочки околоносовых пазух, чрезмерная экссудация. Поэтому противовоспалительная антибактериальная терапия должна являться неотъемлемым звеном терапии острых синуситов.

Заключение

У пациентов на фоне терапии препаратом «Амписид» наблюдали статистически значимую ($p < 0,05$) регрессию следующих симптомов: головная боль, боль в проекции околоносовых пазух, затруднение носового дыхания, выделения из носа.

На фоне приёма препарата «Амписид» содержимое верхнечелюстных пазух уменьшалось в объёме и меняло свою консистенцию.

Наблюдали значительное уменьшение доли пациентов с гнойным и слизисто-гнойным характером отделяемого из околоносовых пазух и увеличение доли пациентов, у которых отделяемого не было.

Во время терапии отмечали хорошую переносимость препарата «Амписид».

Биохимическое исследование крови на фоне применения препарата не выявило значимых изменений уровня АЛТ и АСТ после терапии.

К концу курса терапии препаратом «Амписид» статистически значительно уменьшились по-

казатели СОЭ, а также уменьшилось количество лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов, страдающих острым риносинуситом.

Проведенный предвзвешенный анализ эффективности препарата «Амписид» при лечении взрослых больных с острым риносинуситом показал, что на фоне приема препарата происходит купирование симптомов заболевания. В ходе клинического наблюдения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, которые потребовали бы отмены препарата.

Таким образом, широкий спектр антибактериального действия в сочетании с высоким профилем безопасности полусинтетических пенициллинов и сульбактама делают Амписид одним из ведущих препаратов для терапии острых и обострения хронических инфекций лор-органов [11, 12].

Перспективным направлением применения препарата «Амписид» в отоларингологии может быть лечение патологии глотки и ее осложнений, что требует дальнейших исследовательских работ в данном направлении.

Литература

1. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis) // *Rhinology*. 2007. Suppl. 20.
2. Desager J. P., Costermans J., Van Nieuwenhuize Y., Harvoengt C. Oral bioavailability of ampicillin and amoxicillin alone and bound in fixed proportions to sulbactam and clavulanic acid. *Pharmacotherapy Laboratory, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium // J. Int. Med. Res.* 1989. Nov.–Dec. Vol. 17(6). P. 532–538.
3. Hampel B., Lode H., Bruckner G., Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin and clavulanic acid/amoxicillin in human volunteers. *Klinikum Steglitz, Free University of Berlin West Berlin // Drugs*. 1988. Vol. 35. (Suppl. 7). P. 29–33.
4. Galante D., Esposito S., Barba D., Ruffilli M. P. Clinical efficacy and safety of sulbactam/ampicillin in patients suffering from chronic liver disease // *J. Antimicrob. Chemother.* 1987. Apr. Vol. 19(4). P. 527–532.
5. Friedel H. A., Campoli-Richards D. M., Goa K. L. Sultamicillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *ADIS Drug Information Services, Auckland, New Zealand // Drugs*. 1989. Apr. Vol. 37(4). P. 491–522.
6. Lees L., Milson J. A., Knirsch A. K., Greenhalgh K. Sulbactam plus ampicillin: interim review of efficacy and safety for therapeutic and prophylactic use // *Rev. Infect. Dis.* 1986. Nov.–Dec. Vol. 8 (Suppl. 5). S. 644–650.
7. Betrosian A. P., Douzinas E. E. Ampicillin-sulbactam: an update on the use of parenteral and oral forms in bacterial infections. *Athens University, Evgenidion Hospital, 3rd Department of Critical Care, Greece // Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2009. Sep. Vol. 5(9). P. 1099–1112.
8. Cocchi C., Seracini D., Bartolozzi G. An open non-comparative study of the efficacy and tolerability of sultamicillin in the therapy of respiratory infections in childhood. *Clinica Pediatrica I, Universita degli Studi di Firenze // Clin. Ter.* 1992. Sep. Vol. 141(9). P. 183–186.
9. Pitts N. E., Gilbert G. S., Knirsch A. K., Noguchi Y. Worldwide clinical experience with sultamicillin. *Department of Clinical Research, Pfizer Central Research, Groton, CT // APMIS (Suppl.)*. 1989. Vol. 5. P. 23–34.
10. Topuz B., Katircioğlu O., Bayramoğlu I. et al. Low dose sultamicillin in acute sinusitis. *Department of Otolaryngology, School of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey // Infesz. Med.* 2002. Mar. Vol. 10(1). P. 45–48.
11. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. *Pneumologie I (Infektiologie and Immunologie), Lungenklinik Heckeshorn, Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin, Germany // Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001. Sep. Vol. 18(3). P. 199–209.
12. Jones S., Yu V. L., Johnson J. T. et al. Pharmacokinetic and therapeutic trial of sultamicillin in acute sinusitis // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985. Dec. Vol. 28(6). P. 832–833.

S. V. Ryazantsev, L. E. Timchuk, G. P. Zakharova

Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St. Petersburg

Efficacy and safety of «Ampisid» in patients with acute purulent rhinosinusitis

The main objective of systemic antibiotic therapy for acute rhinosinusitis — eradication of infection and restoring sinus sterility. Given the typical pathogens and Russian data on antibiotic resistance in the drug of first choice for acute sinusitis is a semisynthetic antibiotic of the group aminopenicillins. Ampisid (sultamicillin) — bactericidal broad-spectrum protected antibiotic is highly effective in the treatment of acute purulent rhinosinusitis.

Key words: *Ampisid, sultamicillin, rhinosinusitis, broad-spectrum antibiotic*