

Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений

Профессор С.В. Рязанцев, д.м.н. А.А. Кривопапов, к.м.н. С.А. Еремин, П.А. Шамкина

ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день одним из вариантов лечения острых воспалительных заболеваний носа является применение местных спреев, содержащих антимикробные препараты, топические глюкокортикостероиды, деконгестанты и другие активные вещества. Важной особенностью является характер распыления лекарственного препарата в очаге поражения, что определяет эффективность лечения заболевания на ранних этапах.

Цель исследования: изучение характеристик распыления препарата, выпускаемого в виде назального спрея (Изофра), действующим веществом которого является бактерицидный антибиотик фрамицетин, для местного применения.

Материал и методы: эксперимент по распылению производился методами контрастной высокоскоростной фотографии и контрастной высокоскоростной видеосъемки. У исследуемого препарата определялись следующие параметры: время распыления от его начала до завершения выхода струи из пульверизатора (активная фаза), линейные размеры образующегося конуса распыляемого препарата, на основании которых затем определялись и другие характеристики, недоступные для прямого измерения (объем, площадь сечения конуса).

Результаты исследования: в ходе исследования было определено, что спрей Изофра при распылении быстро формирует равномерное облако тумана в виде конуса (в среднем за 35 мс), при этом площадь поверхности конуса составляет 650 см², объем — 1161 см³.

Выводы: изучаемый спрей характеризуется низкой коагуляцией и быстрым испарением, что свидетельствует о малых размерах фракции и сохранении дисперсности. Стабильность размеров получаемого облака и фиксируемые визуально оптические характеристики спрея свидетельствуют о высоких характеристиках механизма распыления. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что физические характеристики распыления назального спрея Изофра способствуют его хорошей эффективности в терапии воспалительных заболеваний носа, околоносовых пазух и профилактике грозных осложнений.

Ключевые слова: спрей, фрамицетин, Изофра, острый риносинусит, качество распыления, площадь орошения, длительность распыления.

Для цитирования: Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. РМЖ. 2019;8(1):55–59.

ABSTRACT

Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention
S.V. Ryazantsev, A.A. Krivopalov, S.A. Eremin, P.A. Shamkina

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

Nowadays, one of the treatment options for acute inflammatory diseases in the nose is the use of topical sprays containing antimicrobial agents, topical glucocorticosteroids, decongestants, and other active substances. An important feature is the drug atomization pattern in the lesion focus, which determines the disease treatment effectiveness in the early stages.

Aim: to study the atomization characteristics of the drug Isofra, which contains framycetin as an active ingredient — a bactericidal antibiotic of the aminoglycoside class for topical use.

Patients and Methods: the atomization experiment was conducted using the methods of contrast high-speed photography and contrast high-speed video. The following parameters were determined for the studied drug: drug atomization time from its beginning to the completion of the outflow from the spray device (active phase); linear dimensions of the obtained cone in the drug spray, on the basis of which other characteristics that were impossible for direct measurement (volume, cone sectional area) were determined.

Results: according to the study, it was determined that Isofra spray quickly forms a uniform fog cloud in the cone form (35 ms) when sprayed, while the cone surface area is 650 cm², the volume — 1161 cm³.

Conclusion: the studying aerosol is characterized by low coagulation and rapid evaporation, which indicates the small fraction size and the dispersion preservation. The dimensional stability of the obtained cloud and the visually observed optical characteristics of the aerosol show high characteristics of the atomization mechanism. Based on the results, it can be concluded that the physical atomization characteristics of Isofra nasal spray contribute to its good effectiveness in the treatment of inflammatory diseases in the nose, paranasal sinuses and the prevention of the formidable complications.

Keywords: spray, framycetin, Isofra, acute rhinosinusitis, atomization quality, irrigation area, atomization duration.

For citation: Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention. RMJ. 2019;8(1):55–59.

В настоящее время острый риносинусит (ОРС) считается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, одним из десяти наиболее часто устанавливаемых диагнозов при амбулаторном обращении к терапевту или ЛОР-специалисту. По данным литературы, ежегодно в США данный диагноз устанавливается примерно у 31 млн пациентов [1]. В странах Европы распространенность ОРС в среднем около 10% [1, 2]. В России за год данное заболевание переносят свыше 10 млн человек [3].

Выбор этиотропной терапии, а также вида, способа применения и дозы лекарственного средства при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух до настоящего времени остается очень важной проблемой. Придерживаясь последних рекомендаций по разумному ограничению назначения системных антибактериальных препаратов при острых неосложненных инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, следует использовать антибактериальные препараты для местного применения. Исследования, выполненные И.Е. Ельковым и А.А. Хабаровым (1991), показали, что при воспалении поступление лекарственного вещества из кровяного русла в слизистую оболочку носа и околоносовых пазух резко снижается. Причиной является высокое внутритканевое давление, при котором происходит сдавление капилляров, снижение кровотока и фильтрации. Поэтому оптимальное лечебное воздействие препарата достигается при его введении непосредственно в очаг воспаления [4].

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России «Острый синусит» антимикробные препараты местного действия могут назначаться как в комплексе с системной антибиотикотерапией, так и в виде альтернативного метода лечения острых синуситов [3, 5]. Основными требованиями к применению топических антибактериальных препаратов следует считать: широкий спектр антимикробного действия, низкую токсичность, отсутствие угнетения мукоцилиарного клиренса, оптимальную форму доставки (дозированный спрей), хорошие аппликативные свойства для распределения на слизистой оболочке полости носа [6]. Своевременное начало комплексной терапии острого синусита является статистически значимым предиктором, снижающим риск развития тяжелых и осложненных форм заболеваний [7].

Препарат Изофра (производства Лаборатории Бушара-Рекордати, Франция) отвечает всем вышеобозначенным требованиям, хорошо зарекомендовал себя в оториноларингологической практике для лечения острых ринитов, риносинуситов и ринофарингитов.

Спрей как особая лекарственная форма отличается от аэрозоля способом подачи препарата. Подача препарата осуществляется за счет давления воздуха, создаваемого механическим распылителем насосного типа или при сжатии сосуда, при этом давление во флаконе равно атмосферному. По сравнению с аэрозолями спреи являются более крупнодисперсной системой. Частицы имеют размер 10–50 мкм и невысокую скорость движения [8]. Такая форма доставки лекарственных препаратов имеет следующие преимущества [8–10]:

- быстрый терапевтический эффект;
- при диспергировании повышается химическая и фармакологическая активность лекарственного средства, вследствие чего можно получить терапевтический эффект, используя меньшую дозу препарата;

- небольшой размер частиц обуславливает высокую степень их проникновения в слизистые оболочки;
- герметично закрытый баллон предотвращает загрязнение лекарственного препарата, способ применения является удобным и быстрым.

При распылении спрея струя лекарственного вещества равномерно распределяется в полости носа пациента от преддверия носа до хоан. Таким образом, осуществляется доставка активного вещества точно на воспаленную слизистую полости носа, что и характеризует лечебный эффект применяемого лекарственного средства [5]. В то же время работ, посвященных изучению качества распыления препарата Изофра, в современной научной литературе нами не найдено.

Целью настоящего исследования является изучение характеристик распыления препарата Изофра, используемого для топической антибактериальной терапии острых воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводили оценку качества распылительных свойств назального спрея Изофра для местного применения, содержащего действующее вещество фрамицетин. Фрамицетин — антибиотик аминогликозидного ряда, оказывающий бактерицидное действие на грамположительные (*Staphylococcus spp.*, штаммы *Streptococcus spp.*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*). Препарат обладает низкой системной абсорбцией при местном применении, показан без ограничений по возрасту [6, 11].

Для анализа препарата использовали результаты экспериментальных наблюдений и данные, полученные от производителя (исходный объем вещества). Эксперимент по распылению производили методами контрастной высокоскоростной фотографии и контрастной высокоскоростной видеосъемки исследуемых образцов препарата в боковой проекции в закрытом, изолированном от воздушных потоков помещении при искусственном избирательном освещении [9].

Определяли следующие параметры исследуемого препарата: время распыления препарата от начала распыления до завершения выхода струи из пульверизатора (активная фаза); линейные размеры образующегося конуса распыляемого препарата, на основании которых затем определяли и другие характеристики, недоступные для прямого измерения (объем, площадь сечения конуса). Поведение частиц препарата после завершения нагнетания (пассивная фаза) не исследовали, т. к. расстояние, достигаемое основной массой частиц и занимаемый ими объем, значительно превышали требуемые показатели для применения у человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было определено, что при распылении препарат образует облако микрочастиц, расходящихся от пульверизатора туманом в виде конуса с равнобедренным треугольником в продольном сечении (рис. 1).

На основании результатов 5 измерений было установлено, что время распыления препарата в активной

фазе является крайне коротким (менее 1 с) и составляет от 33 до 38 мс, в среднем 35 мс. Формирование облака происходит сразу по выходе препарата из сопла. Основное облако спрея при распылении формируется за 18 мс (с 10 по 28 мс). Окончательно завершается формирование облака к 35-й мс. Вещество распределяется равномерно в виде конуса с вершиной у сопла и углом расхождения 16,4 градуса в начале и в конце распыления. Облако занимает пространство в виде конуса с шириной основания $10,83 \pm 0,14$ см, высотой $37,82 \pm 0,29$ см и образующей $38,21 \pm 0,31$ см (рис. 2). В границы этих измерений укладывается преимущественно вся зона распыляемого вещества. При этом площадь поверхности измеряемого конуса составляет 650 см^2 , а его объем — 1161 см^3 .

Распыление препарата характеризуется малым размером частиц спрея на всем протяжении фазы распыления (рис. 3). На протяжении всего времени распыления формируется равномерное облако (туман) без участков повышенной плотности или разрежения, сохраняющееся таковым после распыления. Это обусловлено равномерным распределением частиц лекарственного вещества по всему объему создаваемого облака и одинаковыми характеристиками частиц (размер, малая масса), что не позволяет им концентрироваться в скоплениях.

Таким образом, в течение всего времени распыления формируется равномерное облако тумана из мелкодисперсных частиц одинакового размера, не склонных к коагуляции (слипанию) с формированием зон повышенной плотности и подверженных быстрому испарению (до оседания на поверхность, с которой проводилось распыление), что говорит о сохранении дисперсности после распыления.

С точки зрения непосредственного применения в медицине наиболее интересной представляется зона формируемого облака на расстоянии 7 см от сопла, которая в практике распределяется непосредственно в полости носа пациента от преддверия носа до хоан. Формируемое облако занимает размеры в виде конуса площадью $22,21 \text{ см}^2$



Рис. 1. Формирование конуса при распылении спрея Изофра. Образование облака в виде конуса происходит сразу по выходе препарата из сопла

и объемом $7,33 \text{ см}^3$. Формирование спрея в этой зоне не отличается от описанных ранее характеристик всего облака и обладает схожими характеристиками дисперсности, отсутствием значимой коагуляции (табл. 1).

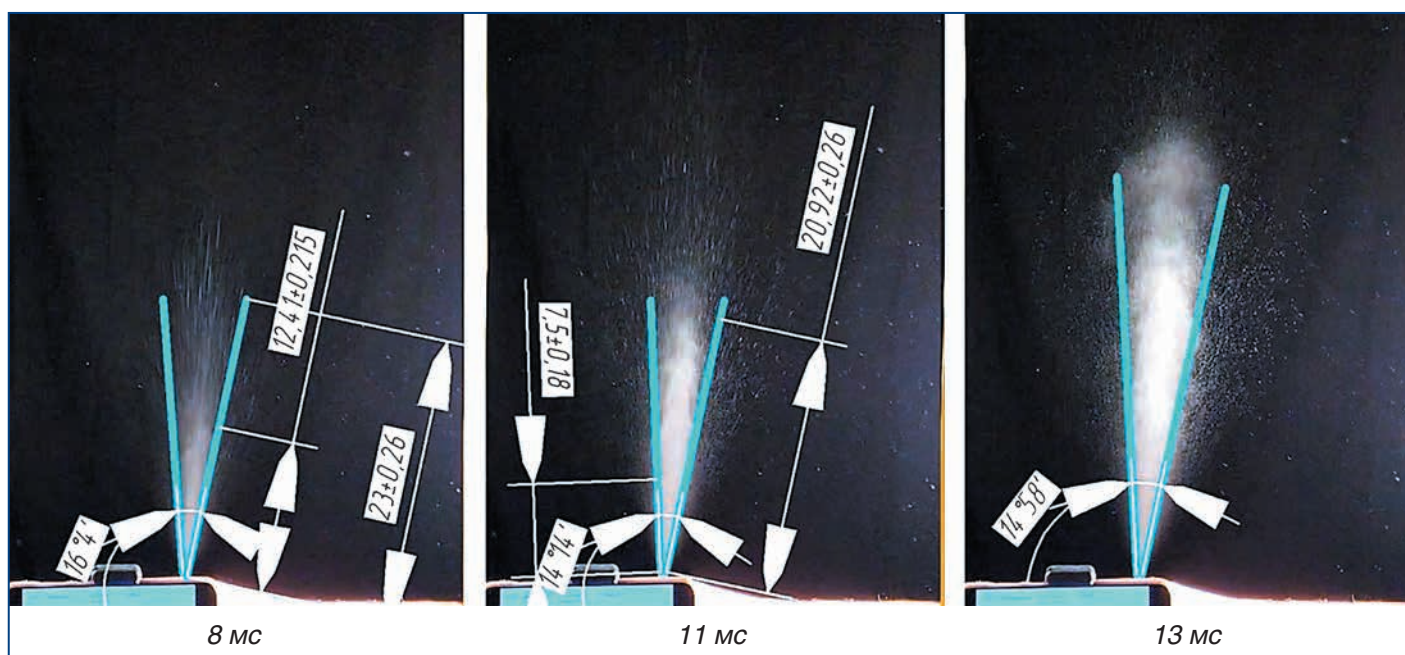


Рис. 2. Распределение препарата после его распыления в виде конусообразного облака

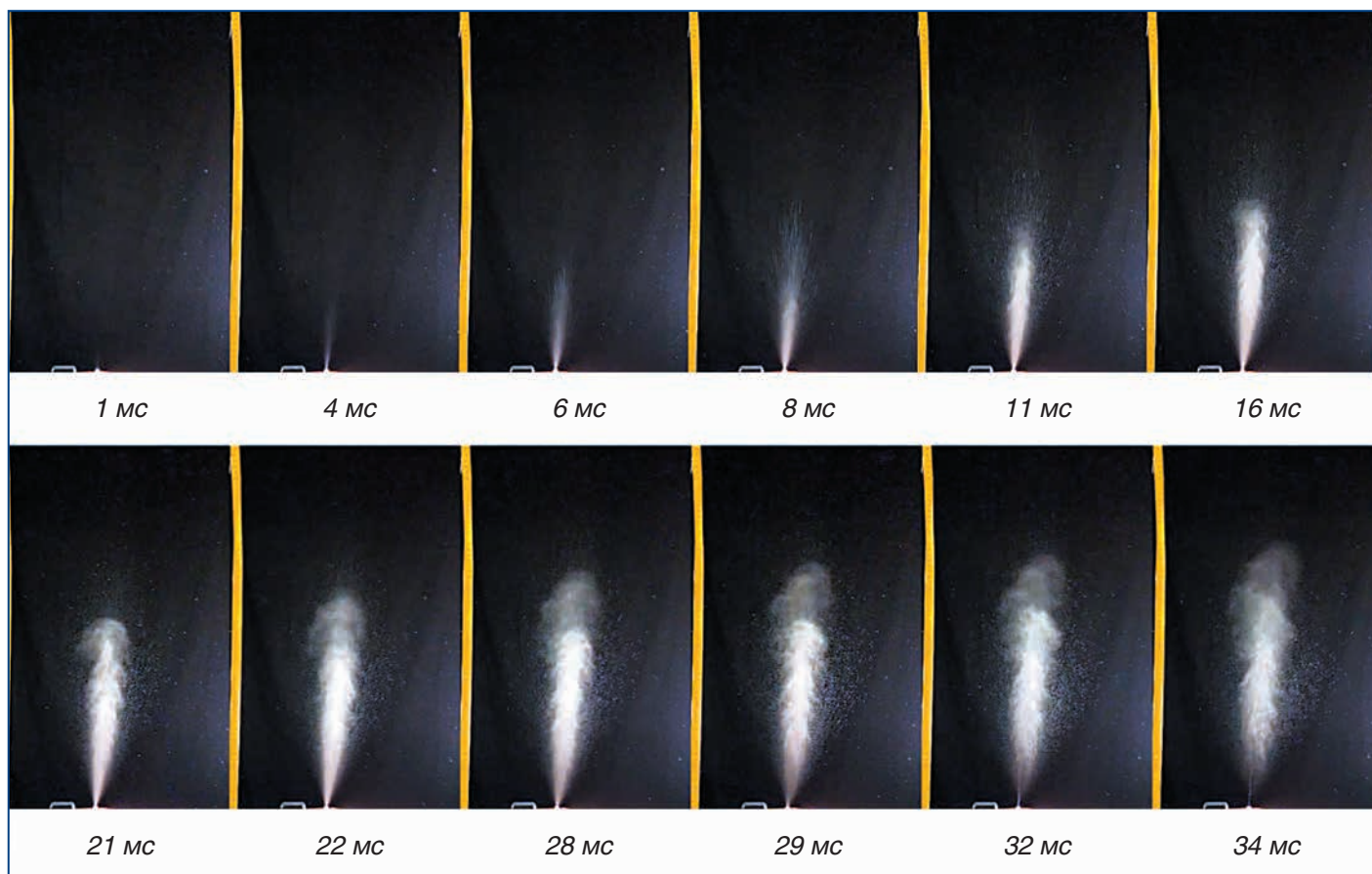


Рис. 3. Распределение препарата в течение всей активной фазы

Выводы

Спрей Изофра с действующим веществом фрамицетин при распылении быстро формирует равномерное облако тумана в виде конуса (в среднем за 35 мс). При распылении препарата происходит образование мелкодисперсного облака сразу по выходе лекарственного вещества из сопла. Высокие показатели дисперсности облака, малые размеры фракции лекарственного вещества на протяжении всего времени распыления спрея способствуют повышению эффективности доставки и действия препарата, вследствие чего можно получить терапевтический эффект, используя меньшую дозу антимикробного компонента.

Получаемый спрей характеризуется низкой коагуляцией и быстрым испарением, что свидетельствует о малых размерах фракции и сохранении дисперсности спрея. Стабильность размеров получаемого облака и фиксируемые визуально оптические характеристики спрея свидетельствуют о высоких характеристиках механизма распыления.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что физические характеристики спрея способствуют хорошей эффективности применения препарата Изофра:

- физические характеристики облака распыления обеспечивают равномерное распределение действующего вещества по слизистой полости носа;
- широкая площадь и большой объем облака мелкодисперсного распыления позволяют эффективно достигать всех отделов полости носа от преддверия до хоан.

Полученные результаты свидетельствуют, что назальный спрей Изофра обеспечивает высокое качество распыления и доставки лекарственного вещества не-

Таблица 1. Характеристики физических параметров распыления препарата Изофра

Признак	Характеристика
Время распыления	33–38 (в среднем 35) мс
Равномерность распределения частиц спрея	Равномерное на всем протяжении в виде очень мелких частиц, преимущественно испаряющихся до их оседания
Угол распыления	14,5–16,5° (16,4°)
Площадь поверхности распыления	22,21 см ² . Образующая конуса 7,07 см, радиус вращения 1,0 см, угол 16,4°
Объемная зона распыления	7,33 см ³ . Высота конуса 7 см, радиус вращения 1,0 см, угол 16,4°
Время начала формирования конуса	5 мс
Время формирования «максимально наполненного» конуса	С 10-й по 28-ю мс
Время формирования максимального конуса	На 35-й мс
Равномерность распыления (анализ продольного изображения)	Равномерно на протяжении всего распыления
Площадь максимального заполнения	650,01 см ² . Расстояние от сопла до конца облака по образующей 38,21±0,31 см, угол 16,4°, радиус вращения 5,415 см
Объем максимального заполнения	1161,30 см ³ . Расстояние от сопла до конца облака по образующей 38,21±0,31 см, угол 16,4°, радиус вращения 5,415 см

посредственно в очаг воспаления при лечении пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями полости носа и носоглотки. Это позволяет рекомендовать спрей назальный Изофра для широкого клинического применения во взрослой и детской оториноларингологической практике для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости носа.

Литература

1. Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. DOI: 10.4193/Rhino50E2.
2. Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C. et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216–1223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
3. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Медицинский совет*. 2014;15:13–17. [Ryazansev S.V. The principles of etiopathogenetic treatment of acute sinusitis. *Medicinskij sovet*. 2014;15: 3–17 (in Russ.).]
4. Ельков И.В., Хабаров А.А. Изучение проникновения морфоциклина в кровь и слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1991;3:9–11. [El'kov I.V., Khabarov A.A. Izuchenie proniknoveniya morfociklina v krov' i slizistuyu obolochku verkhnechelyustnoj pazukhi. *Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 1991;3:9–11 (in Russ.).]
5. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Еремин С.А. и др. К вопросу о топической антибактериальной терапии острых риносинуситов. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):50–56. [Krivopalov A.A., Ryazansev S.V., Eremin S.A. et al. The question about the topical antibiotic therapy of acute rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(2):50–56 (in Russ.).] DOI: 10.17116/otorino20198402150.

6. Солдатский Ю.Л., Денисова О.А., Иваненко А.М. Сравнительная эффективность фрамицетина в комплексной терапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2014;5:69–71. [Soldatsky Yu.L., Denisova O.A., Ivanenko A.M. The comparative effectiveness of framycetin included in combined therapy of adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;5:69–71 (in Russ.).]
7. Сергеев Ф.Ю., Кривопапов А.А. Об оказании специализированной оториноларингологической помощи пациентам с внутричерепными осложнениями в условиях северных территорий. *Российская оториноларингология*. 2013;6(67):169–173. [Sergeev F.Y., Krivopalov A.A. Provision of specialized ent care to patients with intracranial complications in the northern territories. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2013;6(67):169–173 (in Russ.).]
8. Общая фармакопейная статья «Аэрозоли и спреи». (Электронный ресурс). URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aeroloji-i-sprei/> (дата обращения: 24.08.2019). [Obshchaya farmakopejnaya stat'ya "Aeroloji i sprej". URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aeroloji-i-sprei/> (access date: 24.08.2019) (in Russ.).]
9. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Сравнение качества распыления препаратов бензидамина для лечения воспалительных заболеваний горла. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания*. 2018;1:59–62. [Ryazansev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Spraying quality comparison of benzydamine substitutes for the treatment of inflammatory diseases of the throat. *Consilium Medicum. Respiratory diseases*. 2018;1:59–62 (in Russ.).] DOI: 10.26442/2619-0079.
10. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л. и др. Изучение распылительных свойств спреев для лечения воспалительных заболеваний горла. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):7–11. [Yankova V.G., Gribanova S.V., Udyanskaya I.L. et al. A study of dispersion characteristics of sprays for treatment of inflammatory diseases of the throat. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(4):7–11 (in Russ.).] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-7-11.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Изофра. Регистрационный номер: П № 015454/01. [Package leaflet: information for the user. Isofra. Registration number: P N 015454/01 (in Russ.).]


ИЗОФРА – оригинальный антибактериальный назальный спрей с подтвержденной эффективностью и безопасностью¹

РИНИТ, РИНОСИНУСИТ, РИНОФАРИНГИТ

0+



 **Предотвращает развитие осложнений у 99% пациентов²**

 **Более 55 млн пациентов в течение 20 лет наблюдения³**



РЕКЛАМА

¹ Карпова Е.П., Харина Д.В. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2016;5

² Кокорина В.Э. Анализ результатов возможности местной терапии острых риносинуситов как осложнений гриппа H1N1 у часто болеющих детей. Материалы VII Петербургского форума оториноларингологов России. 2018

³ Периодические отчеты ПОБЛ, подаваемые в РЗН компанией Рекордати