

Анализ эффективности левофлоксацина и амоксициллина/ клавуланата при остром экссудативном гайморозтмоидите

В.Т.Пальчун¹, Л.И.Кафарская²,
Н.Л.Кунельская³, А.В.Гуров², Г.Н.Изотова³,
А.Н.Закариева¹

¹Кафедра ЛОР-болезней Лечебного
факультета РГМУ, Москва

²Кафедра клинической микробиологии и
вирусологии РГМУ, Москва

³Московский научно-практический центр
оториноларингологии

В настоящее время острый гайморозтмоидит занимает ведущее место в структуре ЛОР-заболеваемости взрослых и детей, требующей стационарного лечения. Так, по данным различных исследований, воспалительные заболевания околоносовых пазух составляют от 15 до 36% в структуре неотложных состояний ЛОР-органов. Актуальной задачей оториноларингологии является выбор оптимальных лекарственных средств для лечения этого заболевания. Часто неправильно подобранная, неэффективная терапия острой гнойно-воспалительной патологии околоносовых пазух ведет к увеличению сроков лечения, к хронизации процесса и тяжелым осложнениям. Выявление этиологического фактора, вызывающего то или иное инфекционное заболевание имеет решающее значение в их лечении. Одними из основных возбудителей острой воспалительной патологии ЛОР-органов являются бактерии, поэтому антибактериальные препараты относятся к основным при терапии этих заболеваний. Так как препараты для стартовой антибактериальной терапии назначаются эмпирически, этот выбор должен основываться на современных данных о наиболее частых возбудителях гайморозтмоидита, их чувствительности к антибактериальным препаратам в данном конкретном регионе, а также данных анамнеза. Однако антибиотики назначаются без учета представлений о возможных возбудителях той или иной патологии, без их идентификации, а также без учета современных сведений об их чувствительности к антибактериальным препаратам. В настоящее время наиболее часто при инфекционной патологии околоносовых пазух используются лекарственные средства (самостоятельно и/или при назначении врачом), обладающие либо крайне низкой активностью, либо имеющие высокий процент резистентности в отношении основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний в оториноларингологии.

Увеличение количества микроорганизмов, резистентных к антибиотикам за счет выработки β -лактамаз, уже многие годы стало существенной проблемой в лечении инфекций, вызываемых респираторными патогенами, которые до этого были наиболее чувствительны к пенициллинам и цефалоспорином. Известно, что синтез β -лактамаз является одним из самых важных механизмов развития резистентности бактерий к бета-лактамным антибиотикам, в первую очередь к пенициллинам и цефалоспорином I и II поколения. β -лактамаза играет важную роль в резистентности и в том случае, если она продуцируется присутствующими в участке инфекции бактериями, которые не являются основными возбудителями гнойного воспаления. Синтез β -лактамазы такими непрямыми патогенами может приводить к инактивации пенициллинов и отсутствию эффекта лечения, даже если основной патоген не продуцирует β -лактамазу.

Амоксициллин/клавуланат – это комбинированный антибактериальный препарат, состоящий из амоксициллина и клавулановой кислоты. Благодаря подавлению активности β -лактамазы клавулановой кислотой амоксициллин/клавуланат обладает активностью в отношении как синтезирующих, так и несинтезирующих β -лактамазу возбудителей риносинусита. Однако бета-лактамные антибиотики часто вызывают аллергические реакции и дисбактериозы желудочно-кишечного тракта.

Фторхинолоны III–IV поколения, сохраняя активность в отношении грамотрицательных возбудителей, более активны в отношении грамположительных кокков и атипичных возбудителей. *In vitro* они проявляют активность против метициллинорезистентных стафилококков. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей респираторной инфекции они получили название «респираторные» фторхинолоны. Однако, к сожалению, респираторные фторхинолоны в настоящее время необоснованно редко назначаются в оториноларингологической практике.

Один из наиболее широко применяемых препаратов в респираторной патологии левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий. Флорацид® (левофлоксацин) обладает широким спектром действия в отношении грамположительных (включая MRSA) и грамотрицательных микроорганизмов (включая синегнойную палочку) возбудителей острого и хронического риносинусита, активностью в отношении спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, а также облигатных внутриклеточных патогенов. По своему действию на хламидии и микоплазмы левофлоксацин значительно превосходит макролиды и тетрациклины. Он также обладает активностью против микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая макролидо- и пенициллинорезистентные пневмококки и β -лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*. Левофлоксацин обладает выраженным постантибиотическим эффектом против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, который в среднем равен 2 ч. После приема внутрь препарат имеет большой объем распределения и достигает высоких концентраций в тканях и жидкостях организма, в частности в тканях околоносовых пазух, среднем ухе, слизистой оболочке трахеи и бронхов, а также в макрофагах. По-

мимо этого, левофлоксацин обладает также иммуномодулирующим действием, стимулируя синтез интерлейкинов, интерферона, гранулоцитов и макрофагов, благодаря чему обладает и опосредованным антимикотическим действием как в отношении дрожжевых, так и в отношении филаментозных грибов.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования было сравнить эффективность различных антибактериальных препаратов при лечении острого гайморита на основании клинического и микробиологического исследований.

Материалы и методы

Было обследовано и проведено лечение 60 пациентам с острым гайморитом (мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет). Все пациенты предъявляли жалобы на головную боль, болезненность в области верхнечелюстных пазух, заложенность носа, выделения из носа. С целью верификации диагноза, мы проводили эндоскопический осмотр полости носа и околоносовых пазух с помощью жестких эндоскопов с углом зрения 0°, 30°, 70° и 120°.

Всем больным было проведено рентгенологическое исследование (рентгенография и компьютерная томография околоносовых пазух). Клинический диагноз ставился на основании всех методов исследования. Кроме того, всем больным в соответствии с целью работы проводили микробиологические исследования, при этом изучали патологическое содержимое на наличие аэробной, факультативно- и облигатно-анаэробной флоры. Исследования проводились в бактериологической лаборатории 1 ГКБ имени Н.И.Пирогова и на базе лабораторий Кафедры фундаментальной и клинической микробиологии РГМУ. После взятия биоматериала тампоны помещали в полужидкие транспортные среды Amies с углем или Stuart без угля производства фирмы SOPAN (Италия), после чего материал сразу же отправляли на исследование. Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов посевы производили на сердечно-мозговой агар (BBL, USA) с 5% бараньей кровью; на среды Левина и Плоскирева (НПО «Питательные среды», Махачкала, Россия). Посевы инкубировали в термостате при 37°C в течение 18–20 ч. Для выделения чистой культуры выросшие колонии пересеивали на 5% кровяной агар.

Идентификацию выросших культур осуществляли на полуавтоматических микробиологических анализаторах «Sceptor» и «Crystal», производства компании Becton Dickinson, USA. В работе использовали диагностические системы № 431 Gram Positive Breakpoint ID Panel (Becton Dickinson, USA) для идентификации грамположительных штаммов и № 430 Gram Negative Breakpoint ID Panel (Becton Dickinson, USA) для идентификации грамотрицательных штаммов. Одновременно с идентификацией культур определяли чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам и способность к β-лактамазообразованию выявленной флоры методом серийных микроразведений в лунках. Полученные результаты оценивали с помощью экспертной компьютерной программы «DMC», основанной на принципах NCCLS (версия 1997 г.).

Результаты исследования

В исследование были включены 60 пациентов (мужчины и женщины), из которых 30 человек принимали амоксициллин/клавулатат (0,5 г 3 раза в сутки *per os*) и 30 пациентов – левофлоксацин (Флорацид®) (0,5 г 1 раз в сутки *per os*), отобранных на основании принципов рандомизации слепым методом. У 28 пациентов был диагностирован двусторонний гайморит, у 23 – односторонний гайморит, у 6 – гемисинусит и у 3 пациентов – пансинусит. Длительность заболевания до обращения к врачу составила в среднем 3 дня. В настоящее исследование включались пациенты, не получавшие антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

По результатам проведенных исследований, у больных с острым гнойным гайморитом в обеих исследовательских группах наиболее частыми возбудителями явились следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* – в 39,8% случаев, *Haemophilus influenzae* – в 31,6% случаев. Среди других микроорганизмов выделялись: *Moraxella catarrhalis* (7,6%), *Streptococcus pyogenes* (6,8%), *Staphylococcus aureus* (4,8%), *Staphylococcus spp.* (4,3%), прочие микроорганизмы (среди них *Neisseria spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) составили 5,1%.

Ассоциации микроорганизмов высевались в 9,4% случаев. При этом тяжесть клинического течения заболевания не зависела от наличия микробных ассоциаций. Наиболее часто встречались: *S. pneumoniae* в

Информация о препарате

ФЛОРАЦИД® (ОАО «Валента Фарм») Левофлоксацин

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (острый синусит), обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненные инфекции мочевыводящих путей, простатит, инфекции кожных покровов и мягких тканей, септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показаниями, интраабдоминальная инфекция.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы левофлоксацина определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Левофлоксацин в таблетках принимают внутрь один или два раза в день. Таблетки следует принимать до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

Синусит: по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней.

Обострение хронического бронхита: по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней.

Внебольничная пневмония: по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 250 мг 1 раз в день 3 дня.

Простатит: по 500 мг 1 раз в день 28 дней.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит: по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней.

Инфекции кожи и мягких тканей: по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней.

Септицемия/бактериемия: по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней.

Интраабдоминальная инфекция: по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антимикробными препаратами, действующими на анаэробную флору).

Другие разделы – см. в Инструкции по применению.



Флорацид®

левофлоксацин

**Препарат
Стратегического
Назначения**

Большая «Восьмерка»

- ✓ **Возможность монотерапии смешанных инфекций**
- ✓ **Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей**
- ✓ **Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов**
- ✓ **Высокая безопасность лечения**



ОАО «Валента Фармацевтика»
141101, Московская обл., г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2
Тел.: (495) 933-60-80, 933-12-68
Факс: (495) 933-60-81

Антибиотикорезистентность (в %) выделенных микроорганизмов.				
Антибиотики	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	Стафилококки
Бензилпенициллин	14,8	–	–	24,5
Оксациллин	–	–	–	19,8
Амоксициллин	9,9	3,8	4,4	5,6
Амоксициллин/клавуланат	0	0	0	2,4
Цефалексин	8,8	–	–	9,6
Цефамандол	5,4	0	0	7,4
Цефоперазон	4,2	0	0	6,8
Эритромицин	11,4	9,1	9,7	19,2
Азитромицин	5,2	0	0	10,4
Кларитромицин	4,2	0	0	9,8
Линкомицин	6,2	–	–	12,3
Тетрациклин	28,6	12,4	12,8	22,2
Ципрофлоксацин	–	0	0	6,9
Левифлоксацин	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	42,5	15,8	6,6	29,3

ассоциации с *Candida* spp., *Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp.; *H. influenzae* в ассоциации с *S. aureus*, *Staphylococcus* spp., *K. pneumoniae* и грибами рода *Aspergillus* и др.

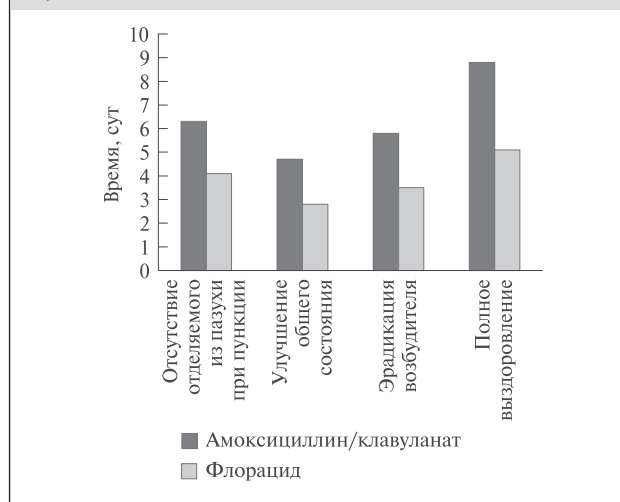
Данные, полученные при исследовании антибиотикоустойчивости выделенных штаммов микроорганизмов у больных с острым гнойным гайморитом, приведены в таблице.

Штаммы *S. pneumoniae*, выделенные у пациентов, проявляли максимальную чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином II и III поколения, левифлоксацину, характеризовались максимальной устойчивостью к ко-тримоксазолу, тетрациклину, эритромицину. Выделенные стафилококки характеризовались максимальной чувствительностью к амоксициллину/клавуланату и левифлоксацину, наибольшая устойчивость отмечалась к ко-тримоксазолу, бензилпенициллину, тетрациклину, оксациллину, эритромицину. Штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis* характеризовались 100% чувствительностью к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином II и III поколений, новым макролидам и фторхинолонам. Все выделенные у больных штаммы энтеробактерий в 100% случаев были чувствительны к левифлоксацину. Также высокую активность в отношении энтеробактерий проявляли цефалоспорины III поколения, фторхинолоны. Максимальная резистентность была отмечена к тетрациклину и ко-тримоксазолу.

По результатам проведенной антибактериальной терапии было отмечено выраженное клиническое и бактериологическое улучшение (эрадикация возбудителя или существенное уменьшение его количественного состава) во всех 60 случаях (см. рисунок). Однако в группе пациентов, принимавших Флорацид®, чистой промывную жидкость при пункции верхнечелюстной пазухи удалось получить в 21 (35%) случае на третьи и в 28 (46,7%) случаях – на четвертые сутки. При этом клинические данные полностью соответствовали результатам микробиологических методов исследования (полной эрадикации возбудителя удавалось достичь также на 3–4-е сутки). При этом к указанным срокам значительно улучшалось общее состояние больных, а окончательное разрешение клинической картины заболевания наступало на 5–6-е сутки.

В группе пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат, чистой промывной жидкости удавалось добиться у 17 (28,3%) пациентов на 5-е сутки терапии и в 29 (48,3%) случаях – на 6-е суткам тера-

Динамика клинического состояния пациентов в зависимости от терапии



пии. Полной эрадикации возбудителей, по результатам микробиологического исследования, удалось добиться также на 5-е и 6-е сутки терапии у 25 исследованных больных.

В 3 (10,0%) случаях после применения амоксицилина/клавуланата, несмотря на выраженный положительный клинический результат, микробиологической эрадикации достигнуто не было. В двух случаях из пазухи продолжали выделяться штаммы *S. aureus* в диагностическом титре, в другом случае – *K. pneumoniae* также в диагностическом титре. Во всех случаях для достижения клинического эффекта потребовалось дополнительное введение современного антисептика при выполнении очередной пункции верхнечелюстной пазухи, благодаря чему в конечном счете удалось достичь эрадикации возбудителя. Полное клиническое выздоровление данных больных наступало на 8–9-е сутки лечения.

Переносимость. При лечении Флорацидом® у 3 пациентов были отмечены побочные явления (тошнота), которые являлись легкими и имели транзиторный характер, при этом ни в одном случае не потребовалась отмена препарата. Подавляющее число пациентов отмечали удобную форму назначения препарата.

В группе больных, принимавших амоксициллин/клавуланат, нежелательные эффекты отмечались у 7 пациентов: диарейный синдром (3 случая),

тошнота, диспепсические расстройства, а также выраженная крапивница. Необходимо отметить также тот факт, что пациенты, принимавшие амоксициллин/клавуланат, в подавляющем большинстве случаев отмечали неудобства, возникающие при необходимости приема препарата 3 раза в сутки.

Выводы

Таким образом, антибактериальный препарат Флорацид® является эффективным антибиотиком для терапии острого гнойного синусита – при этом клиническая и микробиологическая эффективность препарата составляет 100%.

На основании проведенных исследований, применение препарата Флорацид® оказалось более эффективным и приводило к более быстрым результатам как в отношении клинической картины заболевания, так и более быстрой эрадикации возбудителей, по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. Эффективность терапии препаратом Флорацид® составила 100%. Все больные отмечали удобство применения препарата Флорацид® по сравнению с препаратом амоксициллин/клавуланатом. Флорацид® хорошо переносится больными: за время исследования не было отмечено нежелательных реакций, требующих отмены препарата. Препарат левифлоксацин может с успехом применяться при острых воспалительных заболеваниях в оториноларингологической практике как в амбулаторно-поликлинических, так и стационарных условиях.

Рекомендуемая литература

1. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Закариева А.Н. Анализ эффективности различных антибактериальных препаратов при остром экссудативном гайморозе. Лечебное дело. 2010; 3: 64–69.
2. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н. и др. Опыт применения аугментина в хирургической практике. Антибиотики и химиотерапия. 2000; 3: 4–6.
3. Жуховицкий В.Г. Обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии с позиции бактериолога. Consilium Medicum. 2001; 3: 362–369.
4. Колесов А.П., Столбовой В.И., Кочеровцев В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. М.: Медицина, 1989; 160.
5. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Кислова Н.М. Экстренная патология носа и околоносовых пазух. Вестник оториноларингологии. 1998; 3: 4–12.
6. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. β -лактамы антибиотиков. Русский медицинский журнал. 1997; 5: 21: 1367–1381.
7. Chow A.W., Hall C.B., Klein S.O. et al. Remington S.S. General guidelines for the evolution of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Clin. Infect. Dis. 1992; 15: Suppl. 1: 62–88.
8. Davies B.E., Boon R., Horton R., Reubi F.C., Descoudres C.E. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin. Br. J. Clin. Pharmacol. 1988; 26: 385–390.
9. Hadley J.A. The microbiology and management of Acute and Chronic Rhinosinusitis. Curr. Infect. Dis. Rep. 2001; 3: 3: 209–216.
10. Petri W.A. Jr., Mandell G.L. Beta-lactam antibiotics. Infections diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat / Ed. By Johnson J.T., Yu V.L. 1 st ed. 1997; 59–71.
11. Welch H.C. Antibiotic resistance. A new kind of epidemic. Postgrad. Med. 1984; 76: 6: 63–66.

Органопротективные эффекты иАПФ у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: фокус на эналаприл

А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко,
В.В.Евдокимов

В 2010 г. в журнале «Системные гипертензии» опубликованы новые рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества, в основу которых легли рекомендации по лечению АГ ЕОАГ/ЕОК (2009 г.). Согласно этим рекомендациям, артериальная гипертензия (АГ) в России остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем.

По прежнему АГ является важным фактором риска (ФР) основных фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ). Кроме того, АГ приводит к медленному поражению почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК 2010 г. целевым для всех больных артериальной гипертензией является артериальное давление (АД) < 140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости у пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. У больных с АГ и ХПН рекомендуемые целевые значения АД составляют <130/80 мм рт. ст.

Таким образом, последние рекомендации по артериальной гипертензии имеют некоторые отличия от предыдущих в виде более высоких целевых значений АД, что основывается на последних результатах проведенных клинических исследований.

В зависимости от уровня АД и установленных факторов выделено четыре степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У лиц с низким риском (риск 1) вероятность МИ и ИМ составляет менее 15%, у больных со средним риском (риск 2) – 15–20%, с высоким риском (риск 3) – 20–30%, с очень высоким (риск 4) – 30% и более (табл. 1).

Следует особо выделять пациентов с высоким и очень высоким риском:

- САД $\geq$ 180 мм рт. ст. и/или ДАД $\geq$ 110 мм рт.ст.;
- САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.);
- Сахарный диабет;
- Метаболический синдром;