

Анализ эффективности различных антибактериальных препаратов при остром экссудативном гайморозтмоидите

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

¹ Кафедра оториноларингологии Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Кафедра микробиологии и вирусологии Российского государственного
медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Московский научно-практический центр оториноларингологии

Проведено исследование эффективности различных антибактериальных препаратов у пациентов с острым бактериальным гайморозтмоидитом. Изучена динамика клинической картины у 60 пациентов в возрасте 18–65 лет на фоне лечения амоксициллином/клавуланатом и левофлоксацином. При лечении левофлоксацином удалось достичь эрадикации возбудителя в 21 случае (35%) на 3-и сутки и в 28 случаях (47%) — на 4-е сутки. Полное выздоровление наступало в среднем на 5-е сутки. Анализ полученных данных показал, что левофлоксацин является эффективным антибактериальным препаратом для лечения больных острым бактериальным гайморозтмоидитом. Клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина составила 100%.

Ключевые слова: острый гайморозтмоидит, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин.

В настоящее время острый гайморозтмоидит занимает ведущее место среди заболеваний лорорганов, требующих стационарного лечения. По данным различных исследований, воспалительные заболевания околоносовых пазух составляют от 15 до 36% всех неотложных состояний в оториноларингологии. Выбор оптимальных лекарственных средств для лечения острой гнойно-воспалительной патологии околоносовых пазух остается актуальной задачей, ведь неправильно выбранная терапия ведет к увеличению сроков лечения, хронизации процесса и тяжелым осложнениям.

Этиология инфекционного процесса имеет решающее значение при выборе лечения. Основными возбудителями острых

синуситов являются бактерии, поэтому **антибактериальные препараты** (АБП) играют главную роль в терапии этих заболеваний. Поскольку препараты для стартовой антибактериальной терапии назначаются эмпирически, этот выбор должен основываться на современных сведениях о наиболее частых возбудителях гайморозтмоидита, их чувствительности к АБП в конкретном регионе, а также на данных анамнеза. Однако зачастую АБП назначаются без учета вероятного спектра возбудителей и информации об их чувствительности к АБП. В результате при инфекционной патологии околоносовых пазух часто используются лекарственные средства, исходно обладающие низкой активностью в отношении основных возбудителей либо к которым имеется высокая частота резистентности.

Контактная информация: Пальчун Владимир Тимофеевич, lorconf@mail.ru

Увеличение количества микроорганизмов, резистентных к АБП за счет выработки **β-лактамаз**, уже многие годы представляет существенную проблему в лечении респираторных инфекций. Синтез β-лактамаз является одним из самых важных механизмов развития резистентности бактерий к β-лактамам антибиотикам, в первую очередь пенициллинам и цефалоспорином I и II поколения. Определяющую роль в развитии резистентности β-лактамаза может играть и в том случае, если она продуцируется не основными возбудителями гнойного воспаления, а другими присутствующими в очаге инфекции бактериями. Синтез β-лактамаз этими сопутствующими патогенами может приводить к инаktivации пенициллинов и отсутствию эффекта от лечения, даже если основной возбудитель не продуцирует β-лактамазы.

Амоксициллин/клавуланат — это комбинированный АБП, состоящий из амоксициллина и клавулановой кислоты. Благодаря подавлению β-лактамаз клавулановой кислотой спектр активности данного АБП включает возбудители, синтезирующие β-лактамазы. Однако клавулановая кислота и ее дериваты активны в отношении не всех известных на сегодняшний день типов β-лактамаз, а β-лактамные антибиотики часто вызывают аллергические реакции и дисбактериоз желудочно-кишечного тракта.

Фторхинолоны III–IV поколения, сохраняя активность в отношении грамотрицательных возбудителей, более эффективны против грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей. *In vitro* они проявляют активность против метициллин-резистентных стафилококков. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей респираторных инфекций они получили название “респираторные” фторхинолоны. Однако пока эти АБП необоснованно редко назначаются в оториноларингологической практике.

Респираторный фторхинолон **левофлоксацин** оказывает бактерицидное действие, блокируя два важнейших фермента бактериальной клетки — ДНК-гиразу и топоизо-

меразу IV. Тем самым он нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, что вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий. Способность одновременно воздействовать на две мишени в бактериальной клетке снижает вероятность формирования штаммов, резистентных к левофлоксацину.

Левофлоксацин обладает широким спектром действия в отношении возбудителей острого и хронического риносинусита: грамположительных (включая метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (включая синегнойную палочку) бактерий, спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, а также облигатных внутриклеточных патогенов. По эффективности против хламидий и микоплазм левофлоксацин значительно превосходит макролиды и тетрациклины. Он также активен против микроорганизмов, резистентных к другим классам АБП, в том числе устойчивых к макролидам и пенициллинам пневмококков и штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы.

Левофлоксацин обладает выраженным постантибиотическим эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, который в среднем длится 2 ч. При приеме внутрь препарат создает высокие концентрации в тканях и жидкостях организма. В частности, левофлоксацин накапливается в тканях околоносовых пазух, среднего уха, слизистой оболочке трахеи и бронхов, а также в макрофагах, причем его концентрация в несколько раз может превышать таковую в плазме, что обеспечивает высокую эффективность препарата в очаге инфекции. Левофлоксацин оказывает иммуномодулирующее действие, стимулируя синтез интерлейкинов, интерферона, а также активируя гранулоциты и макрофаги. С этим связано опосредованное антимикотическое действие препарата в отношении дрожжевых и filamentозных грибов.

Материал и методы

Целью нашего исследования было сравнение клинической и микробиологической эффективности двух пероральных АБП при остром гайморэтноидите. Мы обследовали и провели лечение 60 пациентов с острым гайморэтноидитом (мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет). Половине из них слепым методом назначали амоксициллин/клавуланат (625 мг 3 раза в сутки), а другой половине – левофлоксацин (Флорацид, 500 мг 1 раз в сутки).

При поступлении пациенты предъявляли жалобы на головную боль, болезненность в области верхнечелюстных пазух, заложенность и выделения из носа. С целью верификации диагноза проводили эндоскопический осмотр полости носа и околоносовых пазух с помощью жестких эндоскопов и рентгенологическое обследование (рентгенография и компьютерная томография околоносовых пазух).

Кроме того, в соответствии с целью работы у всех больных проводили микробиологические исследования материала из околоносовых пазух на аэробную, факультативно- и облигатно-анаэробную флору. Исследования проводились в бактериологической лаборатории ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и на базе лабораторий кафедры фундаментальной и клинической микробиологии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Одновременно с идентификацией культур определяли чувствительность выделенных штаммов к АБП и способность к образованию β-лактамаз методом серийных микроразведений в лунках.

Результаты исследования

Из 60 человек, включенных в исследование, у 28 был диагностирован двусторонний гайморэтноидит, у 23 – односторонний гайморэтноидит, у 6 – гемисинусит и у 3 – пансинусит. Длительность заболевания до обращения к врачу составила в среднем 3 дня; в исследование включались пациенты, не получавшие АБП на догоспитальном этапе.

У больных острым гнойным гайморитом в обеих группах наиболее частыми возбудителями служили *Streptococcus pneumoniae* (39,8% случаев) и *Haemophilus influenzae* (31,6%). Среди других возбудителей выделялись: *Moraxella catarrhalis* (7,6%), *Streptococcus pyogenes* (6,8%), *Staphylococcus aureus* (4,8%), *Staphylococcus spp.* (4,3%) и прочие микроорганизмы (*Neisseria spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaena*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) в единичных случаях.

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

При исследовании устойчивости к АБП у штаммов микроорганизмов, выделенных у больных острым гнойным гайморитом, были получены следующие данные (таблица). *S. pneumoniae* максимальную чувствительность проявляли к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином II и III поколения, левофлоксацину, а максимальную устойчивость – к ко-тримоксазолу, тетрациклину и эритромицину. Стафилококки были наиболее чувствительны к амоксициллину/клавуланату и левофлоксацину, а устойчивость чаще всего отмечалась к ко-тримоксазолу, бензилпенициллину, тетрациклину, оксациллину и эритромицину. *H. influenzae* и *M. catarrhalis* характеризовались 100% чувствительностью к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином II и III поколения, новым макролидам и фторхинолонам. Все выделенные штаммы энтеробактерий были чувствительны к левофлоксацину, также высокую активность в отношении этих возбудителей проявляли цефалоспорины III поколения и другие фторхинолоны, а максимальная частота резистентности наблюдалась к тетрациклину и ко-тримоксазолу.

Частота резистентности выделенных микроорганизмов к антибиотикам

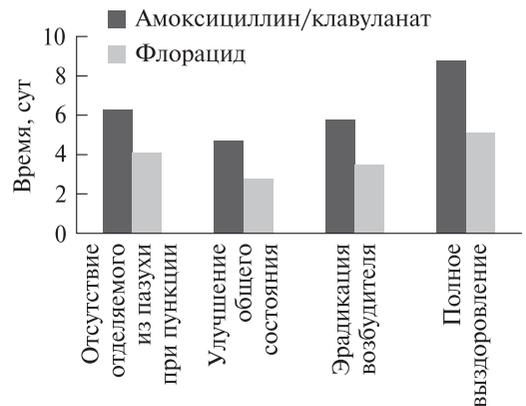
Антибиотики	Частота резистентности штаммов, %			
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	стафилококки
Бензилпенициллин	14,8	Н.д.	Н.д.	24,5
Оксациллин	Н.д.	Н.д.	Н.д.	19,8
Амоксициллин	9,9	3,8	4,4	5,6
Амоксициллин/клавуланат	0	0	0	2,4
Цефалексин	8,8	Н.д.	Н.д.	9,6
Цефамандол	5,4	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	Н.д.	Н.д.	12,3
Тетрациклин	28,6	12,4	12,8	22,2
Ципрофлоксацин	Н.д.	0	0	6,9
Левифлоксацин	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	42,5	15,8	6,6	29,3

Обозначения: Н.д. – нет данных.

В результате проведенной антибактериальной терапии произошло выраженное клиническое и бактериологическое (эрадикация возбудителя или существенное уменьшение его количественного состава) улучшение у всех 60 больных (рисунок). Однако в группе пациентов, принимавших Флорацид, положительная динамика происходила быстрее. Чистую промывную жидкость при пункции верхнечелюстной пазухи удалось получить в 21 случае (70%) на 3-и сутки и в 28 случаях (93%) – на 4-е сутки. Клинические данные полностью соответствовали результатам микробиологических методов исследования – полной эрадикации возбудителя удавалось достичь также на 3–4-е сутки. В эти же сроки значительно улучшалось общее состояние больных, а окончательное разрешение клинической картины наступало на 5–6-е сутки.

В группе пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат, чистой промывной жидкости из пазухи удавалось добиться у 17 пациентов (57%) на 5-е сутки терапии и у 29 (97%) – на 6-е сутки. Полная эрадикация возбудителя по результатам микробиологического исследования произошла на

6-е сутки терапии у 27 больных. В 3 случаях (10%) после применения амоксициллина/клавуланата, несмотря на выраженное клиническое улучшение, эрадикации возбудителя достигнуто не было: у двоих больных из пазухи продолжал в диагностическом титре выделяться *S. aureus*, а у одного – *K. pneumoniae*. Этим пациентам потребовалось дополнительное введение антисептика при очередной пункции верхнечелюстной пазухи, благодаря чему в конечном счете



Динамика клинического состояния пациентов в зависимости от терапии.

удалось добиться эрадикации возбудителя. Полное клиническое выздоровление у больных группы амоксициллина/клавуланата наступало на 8–9-е сутки лечения.

Нежелательные явления при лечении Флорацидом были отмечены у 3 пациентов в виде легкой тошноты, ни в одном случае не потребовавшей отмены препарата. Подавляющее число пациентов отмечали удобный режим приема Флорацида.

В группе больных, принимавших амоксициллин/клавуланат, нежелательные явления отмечались у 7 пациентов: диарея (в трех случаях), тошнота, другие диспепсические расстройства, а также крапивница. Большинство пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат, считали неудобным режим трехкратного приема препарата в сутки.

Заключение

Применение левофлоксацина (Флорацида) для терапии острого гнойного синусита приводило к значительно более быстрому улучшению клинической картины и эрадикации возбудителей по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. Клиническая и микробиологическая эффективность Флорацида составила 100%. При этом обращают на себя внимание положительные отзывы пациентов о режиме лечения Флорацидом в противовес амоксициллину/клавуланату. Флорацид удобен для приема и хорошо переносится больными: за время исследования не было отмечено развития нежелательных явлений, требовавших отмены препарата. Левофлоксацин (Флорацид) может с успехом применяться при острых синуситах как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Analysis of Efficacy of Various Antibiotics in Acute Bacterial Sinusitis

V.T. Palchun, L.I. Kafarskaya, N.L. Kunelskaya, A.V. Gurov, G.N. Izotova, and A.N. Zakarieva

Efficacy of two antibiotics in patients with acute bacterial maxillar sinusitis was studied. Patients (age 18–65 years) received amoxicillin/clavulanic acid or levofloxacin per os. Therapy with levofloxacin led to eradication of pathogen in 21 cases (35%) at the third day and in 28 cases (47%) at the fourth day that corresponded to clinical picture. The full clinical recovery taken up 5 days in average. Levofloxacin was effective antibiotic in the treatment of patients with acute bacterial sinusitis. Clinical and microbiological efficacy of levofloxacin reached 100%.

Key words: acute maxillar sinusitis, antibacterial treatment, amoxicillin/clavulanic acid, levofloxacin.

Рекомендуемая литература

- Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Сосновикова О.Г.* Опыт применения аугментина (амоксициллин/клавуланата) в хирургической клинике // Антибиот. и химиотер. 2000. Т. 45. № 3. С. 4–6.
- Жуховицкий В.Г.* Обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии с позиции бактериолога // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 8. С. 362–371.
- Колесов А.П., Столбовой А.В., Кочеровец В.И.* Анаэробные инфекции в хирургии. М.: Медицина, 1989. 160 с.
- Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Кислова Н.М.* Экстренная патология носа и околоносовых пазух // Вестн. оториноларингол. 1998. № 3. С. 4–12.
- Сидоренко С.В., Яковлев С.В.* β-лактамы антибиотики // Рус. мед. журн. 1997. Т. 5. № 21. С. 1367–1381.
- Chow A.W., Hall C.B., Klein S.O. et al.* Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration // Clin. Infect. Dis. 1992. V. 15. Suppl. 1. P. S62–88.
- Davies B.E., Boon R., Horton R. et al.* Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin // Br. J. Clin. Pharmacol. 1988. V. 26. P. 385–390.
- Hadley J.A.* The microbiology and management of acute and chronic rhinosinusitis // Curr. Infect. Dis. Rep. 2001. V. 3. № 3. P. 209–216.
- Petri W.A. Jr., Mandell G.L.* Beta-lactam antibiotics // Infectious Diseases and Antimicrobial Therapy of the Ears, Nose and Throat / Ed. by J.T. Johnson, V.L. Yu. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1997. P. 59–71.
- Welch H.G.* Antibiotic resistance. A new kind of epidemic // Postgrad. Med. 1984. V. 76. № 6. P. 63–66.