УДК: 616. 216.1-002-08-039.73

АНТИБИОТИКИ С ПОВЫШЕННЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

Ю. К. Янов, О. И. Коноплев, Н. Н. Науменко, И. А. Антушева

ANTIBIOTICS WITH HIGH PROFILE SECURITY FOR INTESTINAL MICROFLORA: NEW PERSPECTIVES OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

U. K. Yanov, O. I. Konoplev, N. N. Naumenko, I. A. Antusheva

ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий» (Директор – засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

Проблема эффективной патогенетической терапии острых риносинуситов до настоящего времени остается до конца не решенной. Разнообразие схем терапии свидетельствует об отсутствии единого мнения об эффективности препаратов, применяемых для лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух. Проведена оценка клинических результатов 14-дневного курса препаратов клацид и экозитрин у пациентов с острым риносинуситом и определена их безопасность для кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: острый гнойный риносинусит, антибактериальные препараты, клацид, экозитрин, кишечная микрофлора.

Библиография: 6 источников.

The problem of effective pathogenetic therapy of acute rhinosinusitis is still unsolved. A variety of schemes of therapy testifies to absence of a common opinion about efficiency of the antibiotics used in treatment of acute paranasal sinusits. The estimation of clinical results of a 14-day's course of «Klacid» and «Ecozitrin» and their influence on intestinal microflora at patients with acute rhinosinusitis is carried out.

Key words: acute purulent rhinosinusitis, antibiotics, klacid, ecozitrin, intestinal microflora.

Bibliography: 6 sources.

Заболевания инфекционной природы занимают значительное место в ЛОР-патологии. Острый и хронический синусит, риносинусит, ангины и их осложнения (паратонзилярные абсцессы) относятся к наиболее распространенным нозологическим формам, с которыми встречаются не только оториноларингологи, но и врачи других специальностей [1].

Острый бактериальный риносинусит является одним из наиболее частых осложнений острой респираторной вирусной инфекции и одной из основных причин обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике [3].

Проблема эффективной патогенетической терапии острых бактериальных риносинуситов до настоящего времени остается до конца не решенной [2].

Все еще высока частота осложнений острого риносинусита, связанных как с поздней диагностикой, так и с неадекватным лечением. Налицо объективные трудности антибиотикотерапии, в большинстве случаев проводимой эмпирически. Последнее обусловлено отсутствием реальной возможности повсеместного бактериологического анализа, невозможностью быстрой микробиологической диагностики (результат может быть получен не ранее чем через 48 ч, а с учетом определения чувствительности возбудителя к антибиотику – через 72 ч). При остром бактериальном риносинусите получение пробы клинического материала для бактериологического анализа связано с проведением врачебных манипуляций, от которых зависит достоверность результата.

Разнообразие схем терапии свидетельствует об отсутствии единого мнения об эффективности и безопасности антибактериальных препаратов, применяемых для лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух [1, 3]. Врачу иногда очень сложно разобраться в их свойствах, переносимости, побочных реакциях, совместимости с другими медикаментами.

Одна из наиболее острых проблем, связанных с лечением воспалительного процесса, это отсутствие эффективных антибиотиков, способных подавлять патогенные микроорганизмы, не вызывая иммунологических сдвигов и негативного воздействия на индигенную микрофлору кишечника.

Нормальная микрофлора кишечника является необходимым условием переваривания пищи, усвоения питательных веществ, а также барьером на пути экзогенной инфекции. Она участвует в обезвреживании токсических метаболитов, ограничивая размножение патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов, попадающих в кишечник. Установлено, что около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано в слизистой оболочке кишечника; она на 25% состоит из иммунологически активной ткани, а каждый метр кишечника содержит около 1010 лимфоцитов. Таким образом, кишечник напрямую участвует в реализации защитных реакций организма.

В процессе лечения обычными (однокомпонентными) антибиотиками подавляется не только патогенная, но и полезная микрофлора пищеварительного тракта. Дисбаланс кишечного микробиоценоза ведет к снижению иммунного статуса организма и активному размножению одноклеточных грибов, которые колонизируют кишечник (кандидозам).

Лечение дисбиозов, возникших в результате проведенной антибиотикотерапии, возможно путем назначения различных пробиотиков, которые не всегда совместимы с представителями нормофлоры, модулируют иммунное воспаление и в течение нескольких дней элиминируются из кишечника. Физиологический подход к поддержанию и восстановлению собственной микрофлоры кишечника состоит в использовании пребиотиков.

Российское подразделение швейцарской компании ОАО «АВВА РУС» начало производство новой группы антибактериальных препаратов с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры – ЭКОантибиотиков. Одним из первых препаратов этой группы является Экозитрин, который представляет собой оригинальную фармкомпозицию антибиотика Кларитромицина и самого эффективного пребиотика лактулозы. Экозитрин выпускается в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Каждая таблетка экозитрина содержит 250 мг или 500 мг кларитромицина и 300 мг или 600 мг лактулозы соответственно. Такое соотношение компонентов в фиксированной композиции экозитрина при двукратном суточном приеме обеспечивает доставку в кишечник пребиотических доз лактулозы стимулирующих рост и размножение основных компонентов нормальной микрофлоры – бифидобактерий и лактобацилл. Таким образом, благодаря наличию в составе лактулозы, в процессе антибиотикотерапии экозитрином поддерживается нормальный кишечный микробиоценоз.

Кларитромицин, входящий в состав Экозитрина, – полусинтетический антибиотик из группы макролидов, обладающий не только бактериостатическим, но и бактерицидным действием благодаря способности создавать очень большие внутриклеточные концентрации. По спектру антимикробной активности кларитромицин по праву относится к наиболее результативным антибиотикам из группы макролидов. Как и все кларитромицины, экозитрин высокоактивен в отношении *H. Influenzae, S. Pneumoniae, S. aureus* и *M. Catarrhalis* – основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. Достоинствами препарата являются хорошее проникновение в воспалительный секрет пазух и благоприятное влияние на мукоцилиарный клиренс, а также способность накапливаться в тканях (миндалины, слизистая оболочка околоносовых пазух) [4].

Высокая биодоступность при пероральном применении, высокая эффективность при относительно низких дозах, длительный интервал между приемами, сбалансированная концентрация в тканях и крови, высокая внутриклеточная концентрация, высокая активность основных метаболитов и широкий спектр антибактериального действия в сочетании с повышенным профилем безопасности препарата по отношению к кишечной микрофлоре делает экозитрин практически идеальным препаратом для лечения инфекционных заболеваний в ЛОР-практике.

Многие оториноларингологи не доверяют пероральным лекарственным формам антибиотиков при остром бактериальном риносинусите, предпочитая 7–10-дневные инъекционные курсы. Обычно такие предпочтения врачей ничем не обоснованны и объясняются недостаточной информированностью специалистов о современных антибиотиках.

В большинстве клинических исследований при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОРорганов кларитромицин не уступал по эффективности традиционно применяющимся при обострении хронических риносинуситов b-лактамным антибиотикам и фторхинолонам. При этом его клиническая эффективность составляла 82–98%, микробиологическая – от 58 до 98%. Несколько сравнительных исследований лекарственных форм кларитромицина быстрого и замедленного высвобождения подтвердило их достаточно высокую (82–87%) и сравнимую клиническую эффективность [5, 6].

Лактулоза (1,4-1-галактозид-фруктоза) была первым искусственно полученным соединением, внедренным в клиническую практику в качестве бифидогенного фактора, относится к синтетическим дисахаридам. Лактулоза не всасывается в верхних отделах пищеварительного тракта (поскольку в тонком кишечнике отсутствуют ферменты, расщепляющие 1,4—1-связь между молекулами фруктозы и галактозы) и доходит в неизмененном состоянии до толстого кишечника, где под влиянием ферментов бифидобактерий, ацидофильных лактобацилл и, в меньшей степени, других анаэробных микроорганизмов ферментируется и служит источником энергии для этих бактерий.

В ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий» проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости препаратов экозитрин и клацид при лечении больных с острым бактериальным риносинуситом.

В данной статье приведены клинические результаты 14-дневного курса лечения препаратами клацид и экозитрин у пациентов с острым бактериальным риносинуситом в амбулаторных условиях и проанализирована эффективность пребиотического действия лактулозы в составе фармкомпозиции с кларитромицином препарата экозитрин. В ходе проведенного исследования установлена идентичность антибактериального эффекта препаратов клацид и экозитрин и подтверждено позитивное действие экозитрина на индигенную микрофлору кишечника.

Цель исследования. Проведение сравнительной оценки эффективности, безопасности и переносимости препаратов экозитрин («АВВА РУС», Россия) и клацид («Эбботт лабораториз Лтд. », Великобритания) при лечении острого бактериального риносинусита.

З**адачи исследования**. 1. Сравнительная оценка эффективности препаратов экозитрин и клацид у пациентов с острым бактериальным риносинуситом по клинической эффективности лечения (влияние на интенсивность и продолжительность симптоматики); оценка интенсивности и сроков интоксикации, бактериологической эффективности лечения.

2. Сравнительная оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов экозитрин и клацид у пациентов с острым бактериальным риносинуситом на основании учета всех возможных нежелательных явлений (НЯ).

3. Сравнительная оценка влияния препаратов экозитрин и клацид на частоту развития побочных действий, связанных с негативным влиянием антибиотикотерапии на индигенную (здоровую) микрофлору кишечника.

Сопоставление комплаентности больных лечению препаратами экозитрин и клацид.

Пациенты и методы. В исследование были включены 60 пациентов с установленным диагнозом острый бактериальный риносинусит, обоего пола (мужчин – 32, женщин – 28), в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 38,18 ± 0,91 года). Замена пациентов не проводилась.

Критерии включения:

– желание участвовать в исследовании, подписанное информированное согласие;

– способность пациентов к адекватному сотрудничеству в процессе исследования;

– пациенты обоего пола от 18 до 60 лет;

– установленный диагноз острый бактериальный риносинусит;

– лихорадка ($t > 38{,}0$ °C);

– лейкоцитоз выше 9×10^9/л и (или) сдвиг формулы влево.

Критерии исключения:

– системная антибиотикотерапия в предшествующие 3 месяца;

– признаки бактериальной инфекции другой локализации в стадии обострения, требующей дополнительного приема антибиотиков;

– тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз больного): туберкулез, застойная сердечная недостаточность, синдром мальабсорбции, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные новообразования, состояние иммунодефицита, сахарный диабет, эпилепсия;

– беременность и лактация;

– обострение аллергических заболеваний;

– непереносимость макролидов;

– наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, осложняющих оценку течения исследуемого заболевания и эффективности проводимой терапии;

– пациенты, принимавшие участие в других клинических исследованиях в течение последних 6 месяцев;

– наличие алкогольной или наркозависимости.

Дизайн исследования. Дизайн исследования предусматривал четыре визита пациента к лечащему врачу. После подписания информированного согласия пациента приглашали на скрининговый визит, во время которого оценивали соответствие критериям включения (исключения), перенесенные и сопутствующие заболевания, сопутствующую терапию, витальные функции, проводили соматическое физикальное и лабораторное обследования (табл. 1).

Тот факт, что пациент подходит для участия в исследовании, был установлен до получения исследуемых препаратов. После завершения диагностических процедур пациенты были разделены на две группы. Обе группы пациентов были идентичны по всем основным показателям: полу, возрасту, характеристикам протекающего процесса и клинико-лабораторным показателям.

Первую (основную) группу составили пациенты (n = 30), получавшие экозитрин по 500 мг два раза в сутки.

Вторую (контрольную) группу составили пациенты (n = 30), получавшие клацид по 500 мг два раза в сутки.

Других отличий в лечебной тактике ведения пациентов основной и контрольной групп не было.

Продолжительность применения исследуемых препаратов в обеих группах составила 10–14 дней.

Комплаентность пациентов (т. е. правильность приема исследуемого препарата) оценивалась исследователем один раз в 3 дня.

Оценка эффективности исследуемых препаратов. Оценка эффективности исследуемых препаратов проводилась на основании динамики клинических, эндоскопических, лабораторных показателей и результатов шкал.

Клиническая эффективность. Критериями клинической эффективности антибиотикотерапии служили:

– нормализация общего состояния, температуры тела и параметров периферической крови;

– отсутствие отделяемого из носа;

– восстановление носового дыхания;

– отсутствие боли и чувства распирания в проекции околоносовых пазух;

– динамика рентгенологических изменений.

Также проводилась оценка лечения самими пациентами.

Динамику симптомов: боль и тяжесть в проекции придаточных пазух носа, интенсивность отделяемого из носа, заложенность носа, головная боль, лихорадка – оценивали по 4-х балльной шкале:

1 – нет симптома;

2 – слабая выраженность симптома;

3 – умеренная выраженность симптома;

4 – сильная выраженность симптома.

Характер отделяемого из носа оценивали по 3-балльной шкале:

1 – слизистое отделяемое;

2 – слизисто-гнойное отделяемое;

Таблица 1

Схема обследования пациентов, включенных в исследование

Диагностическая процедура	Визит 1 – Начало лечения	Визит 2 – 10-е сутки терапии	Визит 3** – 14-е сутки терапии	Визит 4 – период наблюдения (через 10 дней после окончания терапии)
Исходная информация о пациенте (демографические данные, анамнез)	✔			
Оценка критериев включения (исключения)	✔			
Получение информированного согласия	✔			
Оценка витальных функций (АД, ЧД, PS, *t*)	✔	✔	✔ *	
Оценка клинических симптомов проявлений синусита по 4-балльной шкале	✔	✔	✔ *	✔
Оценка клинических симптомов проявлений дисбиоза по 4-балльной шкале	✔	✔	✔ *	✔
Рентгенография придаточных пазух носа	✔	✔	✔ *	✔ *
Эндоскопия пазух носа	✔	✔ *	✔ *	✔ *
Бактериологическое исследование пунктата (или промывных вод) пазух	✔		✔	
Определением чувствительности к антибиотикам	✔			
Пункция придаточных пазух носа	✔	✔ *	✔ *	✔ *
Клинический анализ крови	✔		✔ *	✔
Биохимический анализ крови	✔		✔ *	✔
Посев кала на дисбиоз	✔	✔	✔ *	✔
Назначение и учет препарата	✔	✔	✔ *	
Оценка эффективности антибиотикотерапии исследователем		✔	✔ *	
Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений	✔	✔	✔ *	✔

* По показаниям. ** Визит 3 проводится только тем пациентам, которым курс антибиотикотерапии был продлен до 14 дней, всем остальным пациентам данный визит не проводится.

3 – гнойное отделяемое.

Бактериологическая эффективность. Эффективность антимикробной терапии была проанализирована не только с учетом сроков и полноты регресса основных клинических симптомов заболевания, но с учетом сроков эрадикации возбудителя. Проведенную терапию считали бактериологически эффективной при эрадикации первоначального возбудителя из материала для посева к 14-му дню лечения.

При этом учитывают следующие критерии:

– эрадикация – отсутствие первоначального возбудителя при посеве адекватного материала из места первичной локализации инфекционного процесса;

– персистирование (микробиологическое) – сохранение первичного возбудителя к концу лечения при наличии или отсутствии признаков воспаления;

– рецидив – исчезновение первичного возбудителя с последующим повторным его появлением во время лечения;

– суперинфекция – появление нового возбудителя во время лечения;

– колонизация – появление штаммов, отличных от первоначальных, в отсутствие активного воспалительного процесса;

– эррадикация и реинфекция – элиминация первичного возбудителя и появление нового при наличии клинической картины инфекции после завершения терапии;

– неопределенный результат – невозможность оценить бактериологическую эффективность из-за невозможности последующего бактериологического исследования.

Проведенный курс антибиотикотерапии считали эффективным, если состояние пациента соответствовало всем вышеуказанным критериям эффективности терапии. Если через 14 дней после начала приема препарата состояние пациента не отвечало всем критериям эффективности, то терапия считалась неэффективной, и врач-исследователь имел право заменить антибактериальную терапию по своему усмотрению.

Эффективность по профилактике дисбиотических явлений. Для оценки критериев эффективности терапии по профилактике дисбиотических состояний были проанализированы следующие показатели:

– наличие (отсутствие) клинических проявлений дисбиоза;

– микробиологические критерии: сохранение титров лактобацилл и бифидобактерий в толстой кишке на фоне антибиотикотерапии, конкурентное ингибирование условно-патогенной и патогенной микрофлоры.

Итоговая оценка клинической эффективности антибиотикотерапии с точки зрения исследователя производилась однократно по окончании исследования по следующим критериям:

– выздоровление – исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания;

– улучшение – улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов заболевания, отмеченных перед началом исследования;

– отсутствие эффекта – отсутствие динамики симптомов заболевания или ухудшение состояния;

– рецидив – улучшение или исчезновение исходных симптомов с последующим их ухудшением или повторным появлением через 10–14 дней антибиотикотерапии;

– невозможно оценить – лечение препаратом прекращено вследствие развития аллергической реакции или других побочных эффектов, а также прогрессирования другого воспалительного процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом.

Безопасность исследования. Контроль безопасности приема препаратов проводили на протяжении всего периода их приема. В данном исследовании под нежелательным явлением понималось «любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у использующего медицинский продукт пациента, которое может и не иметь причинно-следственной связи с данным видом лечения».

Регистрация НЯ. При развитии любых нежелательных явлений врач заполнял страницы ИРК пациента и оценивал целесообразность продолжения участия пациента в исследовании (исключить пациента или продолжить терапию). Нежелательные явления регистрировались в период после первого применения исследуемых препаратов и до завершения исследования.

Степени тяжести НЯ. Степень тяжести НЯ устанавливается в соответствии с нижеприведенной классификацией:

степень 1 – легкая: НЯ, легко переносимое пациентом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности;

степень 2 – средняя: НЯ, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;

степень 3 – тяжелая: НЯ, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Взаимосвязь НЯ с исследуемыми препаратами. Связь НЯ с препаратом оценивали на основании следующих принципов:

– не связано – имеются четкие доказательства отсутствия связи НЯ с исследуемым препаратом, при этом оно неоспоримо вызвано другими причинами (заболевания, другие лекарства и пр.);

– сомнительная связь – два из следующих признаков:

• отсутствует разумная временная последовательность с момента приема исследуемого препарата;

• явление с большой долей вероятности могло быть связано с клиническим состоянием больного или другими причинами;

• явление не укладывается в известную модель ответа на исследуемый препарат, не появляется вновь при повторном назначении препарата;

– возможная связь – два из следующих признаков:

• имеется разумная временная последовательность с момента приема препарата;

• явление с большой долей вероятности не могло быть вызвано клиническим состоянием больного;

• явление не укладывается в известную модель ответа на препарат;

– вероятная связь – три из следующих признаков:

• разумная временная последовательность;

• исчезновение или уменьшение после отмены препарата;

• отсутствие определенной связи с сопутствующими заболеваниями или лечением;

• соответствие известной модели ответа на препарат.

В случае возникновения НЯ врачом принималось одно из следующих решений:

– отмена препарата;

– уменьшение дозы препарата;

– назначение каких-либо дополнительных препаратов;

– никаких действий не предпринималось.

Статистическая обработка. Результаты исследования подвергались статистическому анализу на персональном компьютере с использованием статистического пакета SPSS v. 10.0. Большинство итоговых значений приведены в формате $M \pm m$ (среднее арифметическое отклонение ± среднее квадратичное отклонение). Для анализа значимых отличий между двумя независимыми выборками использовали *t*-тест для независимых выборок (тест Стьюдента), а также такие непараметрические тесты, как U-тест по методу Манна–Уитни и тест Колмогорова–Смирнова. При сравнении двух зависимых выборок использовали непараметрический тест Уилкоксона. Для сравнительного анализа более двух зависимых выборок применяли непараметрический тест Фридмана.

Результаты исследования. Все 60 пациентов, включенных в исследование, прошли предусмотренный протоколом курс лечения и запланированные клинические, лабораторные и инструментальные исследования в полном объеме.

Динамика интенсивности и характера отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп. Клинически до начала лечения все больные жаловались на отделяемое из носа. Обильное отделяемое из носа зафиксировано у 53,3% (16 случаев) пациентов основной (табл. 2) и 50% (15 случаев) пациентов контрольной (табл. 3) группы. Умеренно выраженное отделяемое наблюдалось у 46,7% (14 случаев) пациентов основной и 50% (15 случаев) пациентов контрольной группы.

Характер отделяемого у пациентов основной группы (табл. 4) в 26,7% случаев ($n = 8$) был гнойным, в 63,3% случаев ($n = 19$) – слизисто-гнойным, в 10% случаев ($n = 3$) – слизистым. В контрольной группе у 23,3% пациентов ($n = 7$) отделяемое имело гнойный характер (табл. 5), у 60% ($n = 18$) – слизисто-гнойный, у 16,7% ($n = 5$) – слизистый. Все пациенты отмечали наличие головной боли (от слабо выраженной до умеренной), субфебрильную температуру 37,2–37,9 °С и умеренную болезненность в проекции верхнечелюстных пазух.

На 10-й день лечения количество отделяемого уменьшилось у всех пациентов (табл. 2 и 3). У пациентов основной группы отделяемое было умеренно выражено – в 10% случаев ($n = 3$), слабо выражено в 53,3% случаев ($n = 16$), отсутствовало – в 36,7% случаев ($n = 11$). У всех пациентов основной группы к 10-му дню терапии отделяемое имело слизистый характер (табл. 4). В контрольной группе (табл. 5) умеренно выраженное отделяемое наблюдалось у 13,3% пациентов (4 случаев), слабо выраженное – у 53,3% пациентов (16 случаев) и отсутствовало у 33,3% пациентов (10 случаев). При этом у 16,7% больных ($n = 5$) контрольной группы сохранялся слизисто-гнойный характер секрета.

На 14-й день лечения слабо выраженное слизистое отделяемое сохранялось у 1 пациента (3,3% случаев) в основной группе и у 5 пациентов (16,7% случаев) в контрольной группе.

Динамика купирования симптомов интоксикации и жалоб пациентов основной и контрольной групп. На 10-й день температура тела нормализовалась у всех пациентов обеих групп, также отсутствовали жалобы на головную боль и боль в верхнечелюстных пазухах.

Динамика купирования жалоб пациентов основной и контрольной групп приведена в табл. 6 и 7 соответственно.

Показатели общих анализов крови и мочи у пациентов основной и контрольной групп. Результаты общих анализов крови и мочи пациентов обеих групп представлены в табл. 8 и 9. Полученные данные исследований крови и мочи коррелировали в основной и контрольной группах.

До лечения выраженное или умеренное повышение СОЭ и лейкоцитоз наблюдались у всех пациентов обеих групп, что характерно для инфекционных и воспалительных заболеваний. К 10-му дню терапии у всех пациентов обеих групп данные показатели находились в пределах нормы однако общие показатели анализа мочи изначально находились в пределах нормы у всех пациентов обеих групп.

Динамика рентгенологических изменений на фоне антибиотикотерапии была идентичной у пациентов обеих групп.

Сроки эррадикации возбудителя и общая оценка эффективности терапии. Эффективность антимикробной терапии была проанализирована не только с учетом сроков и полноты регресса основных клинических симптомов заболевания, но с учетом сроков эррадикации возбудителя. Повторный за-

Таблица 2

Динамика интенсивности отделяемого из носа у пациентов основной группы, % случаев

Период терапии	Обильное	Умеренно выражено	Слабо выражено	Отсутствует
Начало	53,3	46,7	0	0
10-й день	0	10,0	53,3	36,7
14-й день	0	0	3,3	96,7

Таблица 3

Динамика интенсивности отделяемого из носа у пациентов контрольной группы, % случаев

Период терапии	Обильное	Умеренно выраженное	Слабо выражено	Отсутствует
Начало	50,0	50,0	0	0
10-й день		13,3	53,3	33,3
14-й день	0	0	16,7	83,3

Таблица 4

Динамика характера отделяемого из носа у пациентов основной группы, % случаев

Период терапии	Гнойное	Слизисто-гнойное	Слизистое
1-й день	26,7	63,3	10
10-й день	0	0	100
14-й день	0	0	3,3

Таблица 5

Динамика характера отделяемого из носа у пациентов контрольной группы, % случаев

Период терапии	Гнойное	Слизисто-гнойное	Слизистое
1-й день	23,3	60	16,7
10-й день		16,7	83,3
14-й день	0	0	16,7

бор и микробиологическое исследование отделяемого из околоносовых пазух на 14-й день лечения показали отсутствие роста бактерий в материале в 100% случаев у пациентов обеих групп.

При субъективной оценке общей эффективности лечения экозитрином 73,3% пациентов (22 случая) отметили «выраженный эффект» от терапии, остальные оценили эффективность проведенного лечения как «хорошую» (26,7%, 8 случаев). Пациенты контрольной группы оценили эффект от терапии клацидом как «выраженный» в 70% случаев ($n = 21$), как «хороший» – в 30% случаев ($n = 9$).

Результаты оценки клинической эффективности терапии врачами – исследователями (по критериям Европейского руководства по оценке противоинфекционных лекарственных средств) представлены в табл. 10.

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что клиническая эффективность препаратов экозитрин и клацид является сопоставимой и достоверно значимых отличий не имеет.

Таблица 6

Динамика купирования основных жалоб пациентов основной группы

Срок терапии	Степень выраженности	Чувство боли и тяжести в пазухах	Заложенность носа	Головная боль	Температура
Начало	Нет	–	–	2	–
	Слабая	1	0	4	11
	Умеренная	18	9	15	19
	Сильная	11	21	9	–
10-й день	Нет	20	24	26	27
	Слабая	7	3	2	3
	Умеренная	2	2	1	–
	Сильная	1	1	1	–
14-й день	Нет	28	29	30	30
	Слабая	2	1	–	–
	Умеренная	–	–	–	–
	Сильная	–	–	–	–

Таблица 7

Динамика купирования основных жалоб пациентов контрольной группы

Срок терапии	Степень выраженности	Чувство боли и тяжести в пазухах	Заложенность носа	Головная боль	Температура
Начало	Нет	–	–	2	–
	Слабая	2	1	5	14
	Умеренная	19	7	15	16
	Сильная	9	22	8	–
10–й день	Нет	20	20	27	25
	Слабая	8	6	2	5
	Умеренная	1	3	1	–
	Сильная	1	1	–	–
14–й день	Нет	29	28	30	30
	Слабая	1	2	–	–
	Умеренная	–	–	–	–
	Сильная	–	–	–	–

Таблица 8

Показатели общего анализа крови до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп

Группа	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	10-й день терапии	До лечения	10-й день терапии
Лейкоциты, $\times 10^9$/л (норма - 4–9$\times 10^9$/л)	11,65 ± 0,31	6,83 ± 0,24	10,93 ± 0,35	7,27 ± 0,29
СОЭ, мм/ч (норма: жен. – 12, муж. – 8)	12,58 ± 0,44	9,23 ± 0,32	13,13 ± 0,43	10,13 ± 0,34

Таблица 9

Показатели общего анализа мочи до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	10-й день терапии	До лечения	10-й день терапии
	От светло-до насыщенно-желтого цвета		От светло-до насыщенно-желтого цвета	
Удельный вес (норма 1,001–1,040 г/мл)	1,01		1,025	
pH (норма 5–6 – слабокислая)	5–6,5		5-6	
Глюкоза (норма < 0,8 ммоль/л)	<0,4		<0,3	
Кетоны (норма < 1,5 ммолъ/л)	<0,8		<1,1	
Эпителий плоский (норма 0–5 клеток в ПЗ)	<3		<2	
Цилиндры (норма-не обнаружено)	Отсутствие – 100%		Отсутствие – 100%	
Белок (норма < 0, 14 г/л)	<0,06		<0,09	
Лейкоциты (норма 0–4 клеток в ПЗ)	<4		<4	
Эритроциты (норма 0–1 клеток в ПЗ)	Отсутствие – 100%		Отсутствие – 100%	
Билирубин (норма – не обнаружено)	Отсутствие – 100%		Отсутствие – 100%	
Бактерии (норма – незначительно)	Отсутствие – 100%		Отсутствие – 100%	

Сравнительное изучение воздействия препаратов клацид и экозитрин на кишечный микробиоценоз. Проба материала не менее 5 г (грецкий орех), при жидком стуле – слой не менее 1–2 см от дна посуды, доставка не позднее 2 ч. Пробы при поступлении в лабораторию взвешивали.

Идентификацию штаммов проводили на основании исследования при помощи световой иммерсионной микроскопии морфологии и тинкториальных свойств микроорганизмов, культуральных и биохимических свойств бактерий.

Бифидобактерии культивировали на среде Блаурока, оценивали морфологию колоний (кометообразных с шлейфом внизу) и мазков, приготовленных из них (грамположительные бактерии в форме иероглифов). В спорных случаях определяли методом полимеразной цепной реакции.

Лактобациллы выявляли на основании культуральных свойств (рост на среде МРС с образованием кружевных или белых колоний, также отмечали запах молочной кислоты). Кроме того, исследовали каталазную, оксидазную активности и подвижность (каталаза-, оксидаза-неподвижные). В спорных случаях определяли методом полимеразной цепной реакции.

Количество бактерий оценивали по выросшим колониям на плотной питательной среде или в полужидком агаре и пересчитывали КОЕ (количество колониеобразующих единиц) на 1 г фекалий. Для удобства анализа и статистической обработки этот показатель переводили в десятичные логарифмы (lg КОЕ/мл).

Статистическая обработка. Данные обрабатывали с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003 по методу Юнкерова В. И. и др. (2002).

Таблица 10

Оценка клинической эффективности лечения на 14-й день терапии исследуемыми препаратами

Клиническая эффективность	Основная группа *n* = 30 (абс.)	Группа сравнения *n* = 30 (абс.)
Выздоровление	30	30
Улучшение	–	–
Отсутствие эффекта	–	–
Невозможность оценить	–	–
Всего	30	30

Результаты клинических наблюдений. Проведенное исследование показало, что у всех больных основной группы отмечена хорошая переносимость терапии.

В контрольной группе со второй недели лечения появились слабо выраженные диспепсические расстройства: в 5 (16,7%) случаях отмечалось появление тошноты, в 4 (13,3%) случаях – развитие метеоризма, что можно связать с угнетением здоровой микрофлоры и активацией грибов рода *Candida*, выделенных у этих пациентов. Ни в одном из указанных случаев описанная симптоматика не потребовала прекращения лечения.

Результаты бактериологического исследования микрофлоры кишечника до и после терапии у пациентов основной и контрольной групп. Оценка влияния исследуемых препаратов на инди-

Таблица 11

Состав микрофлоры кишечника у пациентов основной и контрольной групп до лечения и на 14-й день терапии

Микроорганизмы	Единица измерения	Референсные значения	Основная группа		Контрольная группа	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кокковые формы в общей сумме микроорганизмов	%	До 25	14	10	11	9
Стафилококк	% встречаемости	0	11	9	10	8
Стрептококк	% встречаемости	0	3	1	1	1
Общее количество кишечной палочки	% встречаемости		100	100	100	100
	Ср. лог. КОЕ (IQR)	8,5	7,7+0,11	8,1±0,14	8,3+0,13	6,7±0,11
Энтерококки	Ср. лог. КОЕ (IQR)	До 4	1,8 (0–1,8)	1,7 (0–1,7)	2,1 (0,5–2,1)	2,3 (0,5–2,3)
Протей	Ср. лог. КОЕ (IQR)	До 4	0	0	0	0
Клебсиелла	Ср. лог. КОЕ (IQR)	До 4	1,2 (0–1,2)	1,1 (0–1,1)	0,8 (0–0,8)	1,3 (0,2–1,3)
Дрожжеподобные грибы рода Candida	Ср. лог. КОЕ (IQR)	До 4	1,6±0,20	0,5±0,07	1,3+0,12	3,6±0,04
Бифидобактерии	% встречаемости	100	100	100	100	100
	Ср. лог. КОЕ (IQR)	8-9	8,1±0,16	8,6±0,12	8,7±0,14	7,1±0,12
Лактобактерии	% встречаемости	100	100	100	100	100
	Ср. лог. КОЕ (IQR)	6–7	6,0+0,10	6,8±0,12	6,8+0,10	5,4±0,08

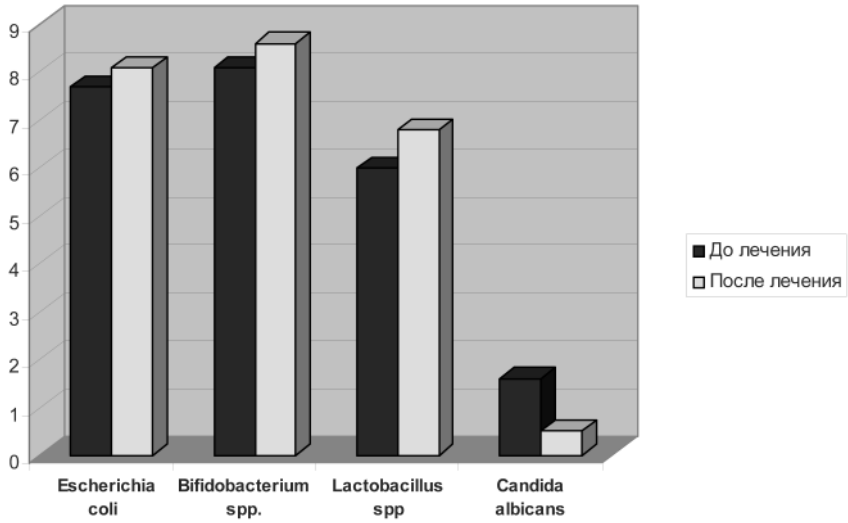

Рис. 1. *Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов основной группы до лечения и на 14-й день терапии (количество бактерий указано в lgKOE/г).*

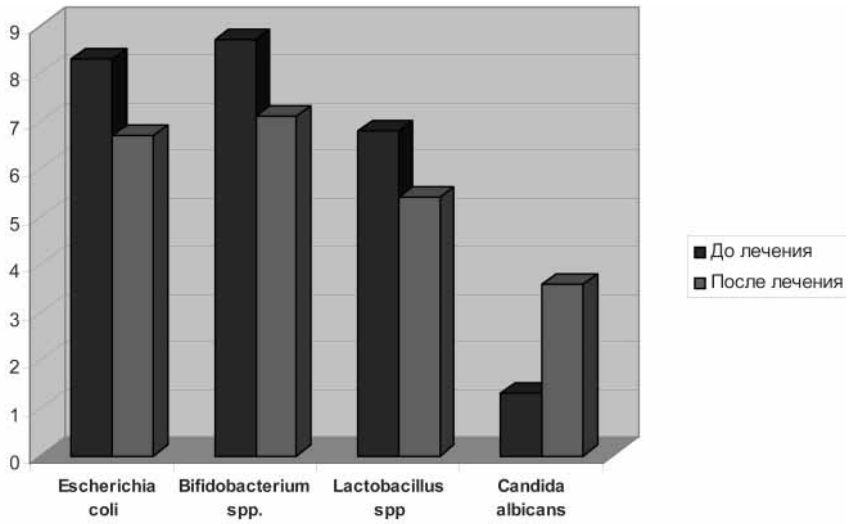

Рис. 2. *Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов контрольной группы до лечения и на 14-й день терапии (количество бактерий указано в lgKOE/г).*

генную микрофлору кишечника проводилась в соответствии с протоколом. В качестве интегрального показателя состояния микрофлоры кишечника оценивали результаты комплексного анализа микрофлоры кишечника, представленные в табл. 11 и на рис. 1 и 2.

Как видно из табл. 11 и рис. 1, у пациентов основной группы, получавших экозитрин, в процессе терапии нарастало количество бифидобактерий и лактобацилл ($p < 0,01$), произошла полная санация кандида-инфекции ($p < 0,001$). Количество кишечной палочки осталось без изменений.

В контрольной группе отмечено (табл. 11, рис. 2) существенное ($p < 0,01$) снижение количества эшерихий (в среднем на 19%), бифидобактерий (в среднем на 19%) и лактобацилл (в среднем на 21%). Значительно выросло количество *Candida albicans* (в среднем в 2,8 раз).

Таким образом, клиническое исследование показало статистически достоверное протективое действие экозитрина на нормальную микрофлору кишечника в процессе антибиотикотерапии, тогда как применение клацида вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития кандидоза (концентрация *Candida albicans* – на верхней границе нормы).

Нежелательные явления в ходе исследования. На фоне терапии ни у одного пациента ($n = 60$) аллергических реакций зафиксировано не было.

В ходе исследования на фоне приема препаратов у пациентов контрольной группы со второй недели лечения появились слабо выраженные диспепсические расстройства: в 5 (16,7%) случаях отмечалось появление тошноты, в 4 (13,3%) случаях – развитие метеоризма, что можно связать с угнетением здоровой микрофлоры и активацией грибов рода Candida, выделенных у этих пациентов. Ни в одном из указанных случаев описанная симптоматика не потребовала изменения дозировки или отмены исследуемого препарата. Однако данные изменения самочувствия негативно сказывались на качестве жизни пациентов и требовали симптоматической коррекции: трое пациентов принимали церукал по 10–20 мг (1–2 табл.) во время приступов тошноты.

У пациентов основной группы на фоне приема препаратов каких-либо нежелательных явлений зафиксировано не было. Таким образом, проведенное исследование показало высокий профиль безопасности и переносимости экозитрина.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о том, что клиническая и бактериологическая эффективность препаратов экозитрин и клацид является сопоставимой и достоверно значимых отличий не имеет.

2. Проведенное исследование доказывает, что использование даже такого щадящего для микроэкологии кишечника антибиотика, как кларитромицин приводит к статистически значимому ($p < 0,01$) снижению количества основных представителей облигатной микрофлоры.

3. Данное исследование подтверждает целесообразность создания оригинальной фиксированной фармакологической композиции пребиотика лактулозы с макролидным антибиотиком кларитромицином – экозитрина. Использование экозитрина в качестве антибиотикотерапии значительно снижает негативное влияние на нормальную микрофлору кишечника.

4. Внедрение в клиническую практику экозитрина открывает перспективы для терапии, исключающей характерные для макролидов осложнения, связанные с воздействием антибиотика на нормальную микрофлору кишечника и развитием состояний, требующих специальной коррекции.

5. В результате проведенного исследования предлагаемый новый отечественный препарат экозитрин может быть рекомендован в качестве антибиотика выбора для широкого применения в условиях стационара и в амбулаторной практике, что особенно актуально в рамках проводимой государством политики импортозамещения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пискунов Г. З. О работе общества ринологов за период 2003–2005 года и некоторый итог работы общества за время его существования // Рос. ринология. – 2005. – № 2. – С. 1–11.
2. Рязанцев С. В. Сравнение российских стандартов лечения острых синуситов с международной программой EPOS // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 10.
3. Рязанцев С. В., Кочеровец В. И. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: метод. рекомен. – СПб., 2008. – 36 с.
4. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Клиническая фармакология макролидов // РМЖ. – 1997. – № 5 (21). – С. 392–404.
5. Champen W. S., Burdine R. Azithromycin and claritromycin inchibition of SOS ribosomal subunit formation in Staphylococcus aureus cells // Curr Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 119–123.
6. Fong I. W. An overview of the activity of claritromycin against H. Influenzae // Infect. Med. 1993. – Dec. – P. 41–46.

Янов Юрий Константинович — засл. врач РФ, докт. мед. наук, профессор, директор СПбНИИЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 8-812-316-22-56, e-mail: 3165429@mail.ru; **Коноплев** Олег Иванович — докт. мед. наук, профессор, главный врач СПбНИИЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 8-812-316-25-05, e-mail: oikonoplev@mail.ru; **Науменко** Николай Николаевич – докт. мед. наук, врач-оториноларинголог ЗАО «Меди», тел.: 8-812-324-00-24; **Антушева** Инна Александровна – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог; тел.: 8-911-253-89-90.