



УДК: 616. 216. 1–002–08–039. 73

КСЕНАКВИН КАК ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ТЕРАПИИ СИНУСИТА**Г. Д. Тарасова, О. В. Зайцева, Т. В. Бурмистрова,
Р. Т. Рахимов, Н. В. Новицкая***ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии Росздрава»
(Директор – профессор Н. А. Дайхес)*

В России с давних пор общепринятым положением является обязательное включение в комплекс терапии синусита диагностической пункции верхнечелюстных пазух. В то же время известно, что даже регулярное повторное использование такой пункции не сокращает продолжительность течения заболевания. В связи с этим рациональным является пересмотр составляющих комплексной терапии синусита [4, 5].

Согласно международным положениям EPOS-3 и стандарта терапии острого и обострения хронического синусита в нашей стране, антибиотик является обязательным и необходимым компонентом. Вопрос выбора используемого антибактериального средства решается в каждом конкретном случае в зависимости от анамнеза, общего состояния, ранее используемой терапии и др. Так у больных, получающих стационарное лечение, препаратами выбора являются антибиотики цефалоспоринового ряда 2-го поколения и фторхинолоны [7, 8, 10].

Достаточно новой группой антибактериальных препаратов являются фторхинолоны. В связи с этим они не получили должной широты применения. Одним из последних в этой группе зарегистрированных в нашей стране препаратов является ломефлоксацин (Ксенаквин). Он относится к дифторхинолонам, был синтезирован специалистами японской фирмы «Хокурики Сейяки» в 1988 г., и в настоящее время подводятся итоги его 10-летнего изучения в клинике. Широкое экспериментальное и многоцентровое исследование препарата проводилось в клиниках США и различных стран Южной Америки, в клиниках Европы (Франция, Германия, Испания, Италия) и Японии [1–3].

По механизму действия ломефлоксацин аналогичен другим фторхинолонам. Их отличает: высокая степень проникновения в микробную клетку и избирательное ингибирование ДНК-гиразы бактерий. Бактерицидное действие препарата проявляется в отношении размножающихся клеток в присутствии синтеза белка и РНК (механизм А); в опытах может оказывать бактерицидное действие и в условиях ингибирования синтеза белка (механизм В), аналогично ципрофлоксацину. Ломефлоксацин оказывает выраженный постантибиотический эффект. Известно, что развитие резистентности происходит медленно. Кроме того, ломефлоксацин хорошо и практически полностью всасывается при приеме внутрь: биодоступность препарата составляет почти 100% [1–3, 7, 8].

Ломефлоксацину присуща преимущественная активность в отношении большинства грамотрицательных аэробных бактерий и стафилококков при выраженной активности в отношении хламидий, микоплазм, некоторых микобактерий; активность в отношении полирезистентных штаммов бактерий и эффективность при инфекциях, устойчивых к терапии антимикробными препаратами других фармакологических групп [1–3, 7, 8].

По данным зарубежных исследователей ломефлоксацин можно отнести к малотоксичным препаратам [12, 13].

Цель – определить эффективность терапии ломефлоксацином больных с острым или обострением хронического синусита.

Материалы

В исследовании соблюдены положения Хельсинской декларации 1964 г. и дополнения к ней, принятые в Токио (1975 г.), Венеции (1983 г.), Гонконге (1989 г.) и Сомерсет-Весте (1996 г.), и Директива качественной клинической практики (GCP) 1997 г. (CPMP/ICH/135/95) [11, 15].

Пациенты. Всего за период с октября 2007 г. по апрель 2008 г. было обследовано и подвергнуто терапии 60 взрослых пациентов, страдающих острым или обострением хронического



гнозного синусита, в возрасте от 18 до 55 лет. Пациенты случайным образом были распределены по двум группам. Основную группу составили 30 больных, получавших в качестве антибактериального средства ломефлоксацин по 400 мг однократно в сутки в таблетках. Среди них было 6 мужчин и 24 женщин, средний возраст которых был 41,9 лет, а масса тела – 62,7 кг. В контрольную группу вошли 30 пациентов, терапия которых включала в качестве антибактериального средства преимущественно цефтриаксон (83,3%) в дозе 1 г в сутки однократно. Среди них мужчин было 20 и 10 женщин, средний возраст их составил 36,3 лет, а масса тела – 69,3 (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту основной и контрольной групп

Пол/Возраст	Основная группа п/%	Контрольная группа п/%	Всего:
Мужчины	6/20 %	24/ 80 %	26
Женщины	20/66,7 %	10/33,3 %	34
Итого:	30	30	60
Средний возраст	41,9±11,4	37,6±13,7	
Средняя масса тела	67,1±10,4	71,7±8,3	

Методы

Обследование пациентов включало общий осмотр с оценкой общего состояния перед включением в исследование в баллах, ЛОР-осмотр, рентгенологическое обследование околоносовых пазух, микробиологическое исследование содержимого полости пораженной верхнечелюстной пазухи во время её пункции или отделяемого среднего носового хода, которое на 89% соответствует содержимому верхнечелюстной пазухи [6], выполненное до и после терапии. При этом учитывали степень искривления перегородки носа и характер его влияния на состояние носового дыхания; сопутствующие заболевания и особенно наличие и характер сенсibilизации.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы статистической обработки STATISTICA 6.0, электронных таблиц Microsoft Excel. Для обработки порядковых данных использовали непараметрические методы статистики.

Критерии включения – больные, страдающие острым или обострением хронического синусита не позднее 3-го дня от начала заболевания, обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет.

Критерии исключения – пациенты, получавшие топические препараты антимикробного действия или стероиды в течение предшествующих 10 суток; больные, страдающие острым или обострением хронического воспалительного процесса любой локализации; пациенты, в состоянии высокого риска смертельного исхода; больные, не соблюдающие режим назначения препарата и имеющие психические расстройства.

Дизайн исследования

Включенным в исследование пациентам на основании критериев включения была осуществлена контрольная пункция. Полученное при этом отделяемое было отправлено на микробиологическое исследование. После рандомизации пациентам назначали курс антибактериальной терапии. ЛОР-врач осматривал пациента при вступлении в исследование, на 5-й день терапии и по окончании лечения (на 7-е или 10-е сутки), оценивая сроки изменения клинических симптомов заболевания. После ликвидации симптоматики синусита осуществляли забор отделяемого из области среднего носового хода для микробиологического исследования.

Кроме того, пациенты во время лечения заполняли дневник, в котором ежедневно отмечали в баллах состояние носового дыхания, обоняния и общего состояния, характер выделений, наличие и интенсивность локальной боли и чувства распирания в области проекций околоносовых пазух, а также наличие повышенной утомляемости. Эффективность лечения и переносимость препаратов отдельно оценивали пациенты и исследователь.



Пациенты и врач в процессе исследования оценивали результат терапии по шкале Integrative Medicine Outcome Scale (IMOS). Это пятибалльная шкала, включающая оценки: полное выздоровление, значительное улучшение, улучшение от незначительного до среднего, без изменений, ухудшение. Удовлетворенность результатом лечения определяли по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS). Шкала также пятибалльная и включает следующие оценки: очень удовлетворен, удовлетворен, нейтрально, неудовлетворен, совсем неудовлетворен.

Критериями выхода из исследования были отсутствие положительной динамики от терапии в течение 48 часов.

Все данные заносили в индивидуальную карту и подвергли статистическому анализу.

Результаты исследования. При вступлении в исследование исходное состояние пациентов основной и контрольной групп было почти идентично, что отражено на рисунке 1.

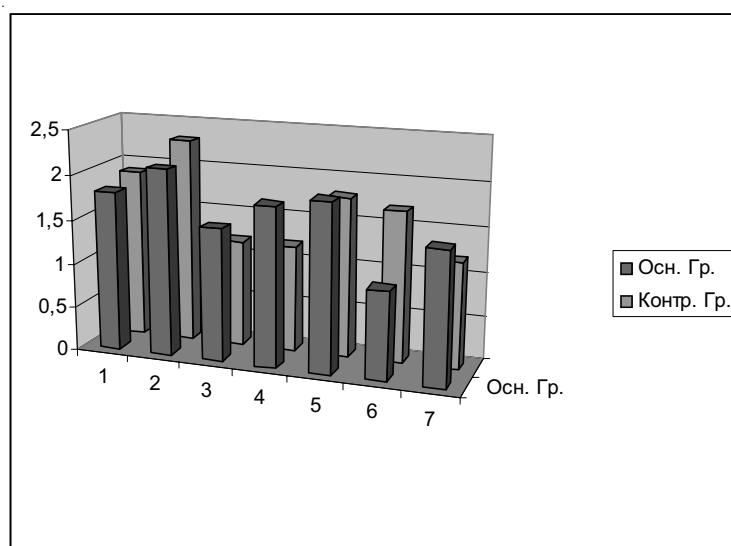


Рис. 1. 1 – выделения из носа, 2 – затруднение носового дыхания, 3 – боль в области проекций околоносовых пазух, 4 – нарушение обоняния, 5 – нарушение общего состояния, 6 – снижение работоспособности, 7 – повышенная утомляемость.

Состояние мукоцилиарного транспорта у пациентов основной и контрольной групп до вступления в исследование соответствовало: $58,6 \pm 13,1$ и $60,8 \pm 17,4$.

В результате проведенного исследования было отмечено, что улучшение клинической картины имело место в основной группе быстрее, чем в контрольной, что выявлено в процессе наблюдения ЛОР-врача (табл. 2) и результатов, отмеченных в дневнике, который вели пациенты во время лечения (рис. 2–5).

Таблица 2

Динамика клиники синусита в процессе терапии (в днях)

Симптом	Основная группа	Контрольная группа
Улучшение носового дыхания	$2,9 \pm 1,2$	$3,7 \pm 1,1$
Уменьшение количества отделяемого	$2,8 \pm 1,1$	$3,6 \pm 0,8$
Улучшение состояния обоняния	$3,1 \pm 1,1$	$5,0 \pm 1,3$
Восстановилось самочувствие	$5,8 \pm 2,2$	$6,2 \pm 1,2$
Восстановление работоспособности	$6,1 \pm 2,2$	$6,9 \pm 1,5$

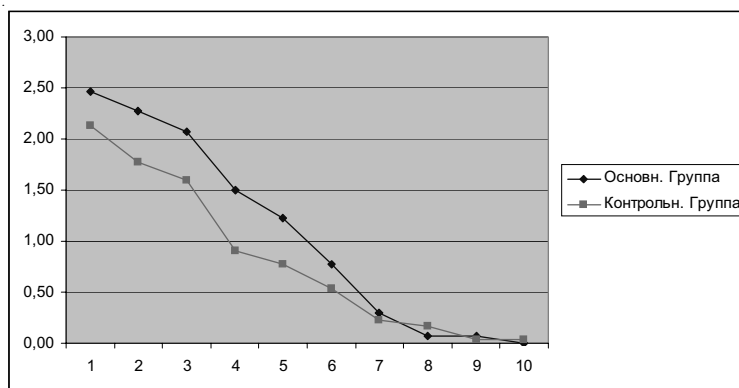


Рис. 2. Динамика состояния носового дыхания, оцененная пациентами в дневнике, в процессе терапии синусита в основной и контрольной группах (по дням).

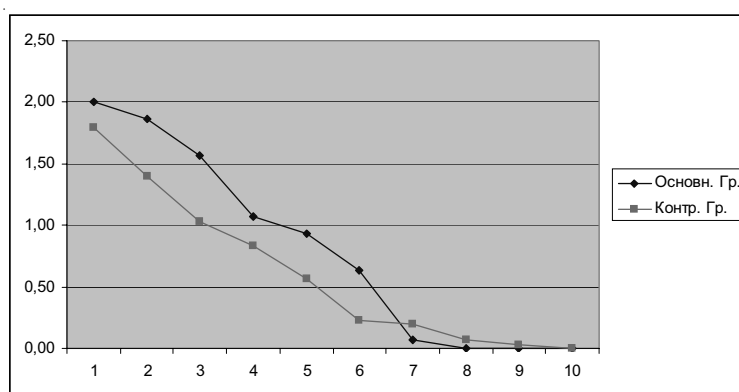


Рис. 3. Динамика количества отделяемого, оцененная пациентами в дневнике, в процессе терапии синусита в основной и контрольной группах (по дням).

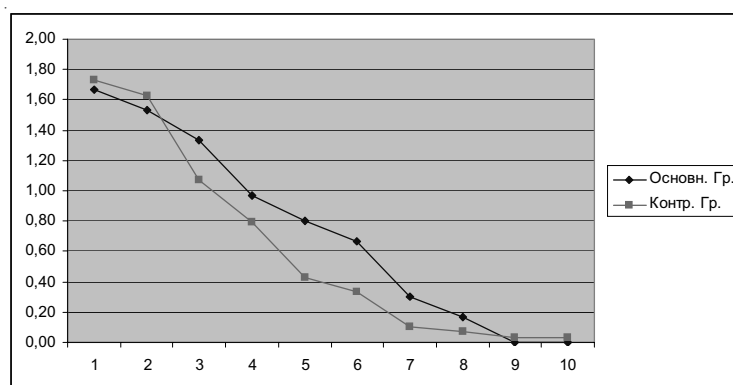


Рис. 4. Динамика состояния обоняния, оцененная пациентом в дневнике, в процессе терапии синусита в основной и контрольной группах (по дням).

В результате микробиологического исследования была выявлена почти идентичная флора, определяющая этиологию развития воспалительного процесса в околоносовых пазухах. Полученные данные отражены в таблице 3.

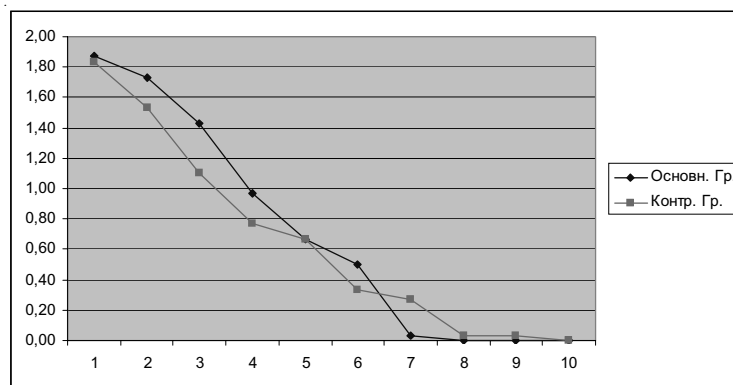


Рис. 5. Динамика степени повышенной утомляемости, оцененная в баллах в дневнике, в процессе терапии синусита в основной и контрольной группах (по дням).

Таблица 3

**Результаты микробиологического исследования пациентов
основной и контрольной групп**

Вид микроорганизма	Основная группа	Контрольная группа	Всего:
<i>S. aureus</i>	5	5	10
<i>S. pneumoniae</i>	4	4	8
<i>Kl. pneumoniae</i>	2	4	6
<i>M. catarrhalis</i>	2	1	3
<i>Ps. Aurogenosae</i>	1	1	2
<i>S. epiderm alis</i>	4	6	10
Другие	4	3	7
Сочетания	3	2	5
Нет роста	8	6	14

Итоговое исследование микробной флоры в момент выздоровления пациентов констатировало высокую степень эрадикации патогенов в основной группе, в то время как в контрольной группе полная эрадикация микробов была отмечена значительно реже (табл. 4). Особенно важным является то, что использование ломефлоксацина привело к полному отсутствию роста таких патогенов, как: *Kl. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *Ps. aurogenosae*. В то же время в контрольной группе полная эрадикация основных патогенов отмечена была лишь в редких случаях (табл. 5).

Таблица 4

**Результаты антимикробного действия в процессе терапии синусита
в основной группе**

Вид микроорганизма	Общее количество Пациентов	Неполная эрадикация	Полная эрадикация
<i>S. aureus</i>	5	1	4
<i>S. pneumoniae</i>	4	0	4
<i>Kl. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>M. catarrhalis</i>	2	0	2
<i>Ps. Aurogenosae</i>	1	0	1
<i>S. epiderm alis</i>	4	0	4
Другие	4	0	4
Сочетания	3	1	2



Таблица 5

Результаты антимикробного действия в процессе терапии синусита в контрольной группе

Вид микроорганизма	Общее количество пациентов	Неполная эрадикация	Полная эрадикация				
<i>S. aureus</i>	5	2	3				
<i>S. pneumoniae</i>	4	4	0				
<i>K.L. pneumoniae</i>	4	4	0				
<i>M. catharralis</i>	1	1	0				
<i>P.s. Aurogenosae</i>	1	1	0				
<i>S. epidemialis</i>	6	4	2				
Другие	3	1	2				
Сочетания	2	2	0				

В процессе лечения улучшилось также состояние мукоцилиарного транспорта. Его значения в основной и контрольной группах соответствовало $28,3 \pm 10,4$ и $35,3 \pm 7,8$.

В итоге средняя продолжительность терапии в основной группе составила $6,5 \pm 2,1$ дня, а в контрольной – $6,7 \pm 0,7$ дней. При этом общая оценка эффективности терапии врачом была также выше в основной группе, чем в контрольной, аналогично оценивали эффект терапии и пациенты исследуемых групп.

Результаты удовлетворенности терапией по оценке пациента и врача приведены в таблице 6.

Таблица 6

Удовлетворенность терапией по оценке пациента и врача

Оценка	Значение в основной группе	Значение в контрольной группе
Пациент	$0,33 \pm 0,6$	$0,56 \pm 0,6$
Врач	$0,37 \pm 0,5$	$0,79 \pm 0,7$

В процессе исследования не было выявлено ни одного случая выхода из исследования пациентов, а также не наблюдали некомплаентность наблюдаемых больных.

Обсуждение результатов. В результате проведенного исследования полученные данные свидетельствуют о значительно более высокой эффективности ломефлоксацина в терапии острого и обострении хронического синусита у взрослых пациентов по сравнению с данными, полученными в контрольной группе. Это можно констатировать на основании: динамики клинической симптоматики синусита, отмеченных ЛОР-врачом при динамическом наблюдении, данных, отраженных в дневнике пациентов, в котором больные оценивали динамику своего состояния в баллах; результатов микробиологического исследования позволяющих констатировать полную эрадикацию патогенов, а также объективных данных, полученных при подсчете средней продолжительности необходимой антибактериальной терапии.

Следует отметить, что ни в одном случае не возникла необходимость смены антибиотика вследствие его неэффективности или аллергической реакции на него ни в основной, ни в контрольной группах.

Такие данные могут указывать на профилактическое действие ломефлоксацина, который в результате полной эрадикации патогенов исключает ситуацию рецидивирования синусита в будущем у пациентов, получавших ломефлоксацин.

Закключение. Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о более выраженной терапевтической эффективности использования ломефлоксацина при остром и обострении хронического синусита, характеризующейся более быстрым купированием симптомов заболевания и высокой степенью эрадикации патогенов, вызывающих воспалительный процесс в околоносовых пазухах.

**Выводы:**

1. Пациенты, страдающие острым или обострением хронического синусита, поступающие на стационарное лечение, с целью быстрого купирования процесса и полной эррадикации этиологически значимых микроорганизмов нуждаются в назначении фторхинолонов, и в частности ломефлоксацина.
2. Быстрое выздоровление пациентов, получающих ломефлоксацин, с целью купирования воспалительного процесса в околоносовых пазухах, обусловлено высокой степенью эрадикации патогенов.
3. Антибиотик ряда фторхинолонов – ломефлоксацин – может быть рекомендован как высокоэффективный и безопасный при лечении острых форм воспаления околоносовых пазух у больных старше 18 лет.
4. Фторхинолон ломефлоксацин представляет достойную альтернативу антибиотикам широкого спектра действия с учётом их перорального применения у взрослых пациентов, страдающих синуситом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Падейская Е. Н., Яковлев В. Н. Фторхинолоны. М. Б 1995, 208 с.
2. Падейская Е. Н., Яковлев В. Н. Дифторхинолон ломефлоксацин – антимикробный препарат широкого спектра действия: Обз. лит. / Антибиотики и химиотерапия, 1998, №2: 1–6.
3. Падейская Е. Н. Дифторхинолон ломефлоксацин (Мексавин): место среди фторхинолонов, возможности и перспективы / Антибиотики и химиотерапия, 1998, №10, с. 4–9.
4. Рязанцев С. В., Кочеровец В. И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха / Метод. Рекомендации / СПб, 2008, 100 с.
5. Лопатин А. С., Свистушкин В. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения / Клини. Реком. 2008, 26 с.
6. Автореф
7. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная терапия. Руководство для врачей. CD. – 2002.
8. Тарасов А. А. Особенности клинической картины и обоснование выбора антибиотиков при остром бактериальном синусите различной этиологии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2003, 21 с.
9. Grossman R. F. The role of fluoroquinolones in respiratory tract infections/ J. Antimicrob Chemother 1997; 40 (Suppl. A): 5962.
10. EPOS
11. European Agency for the evaluation of Medical product! (HMEA). ICH Topic E 6. Guideline for Good Clinical Practice. Note lot Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95); 1997.
12. Litman P. S. Fluoroquinolone toxicity. An update / Drugs; 1995; 49: Suppl. 4A:159–163.
13. Rosenteil N., Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use / Drugs; 1994; 47; 872–891.
14. The mew generation of Quinolones / Eds. Siporin C., Heifetz C. L., Domagala J. M. / Mew-York; London 1990; 422.
15. World Medical association Declaration of Helsinki. Recommendation guiding physicians in biomedical resseach involving human subjects. J. A. M. A. 1997; 227:925–926.