



32. Protection of the cochlea by ascorbic acid in noise trauma / I. Fischer [et al.] // HNO. – 2009. Vol. 57. № 4. – P. 339–344.
33. Retinoic acid is present in the postnatal rat olfactory organ and persists in vitamin A-depleted neural tissue / M. A. Asson-Batres [et al.] // J. Nutr. – 2009 – № 139(6). – P. 1067–1072.
34. Role of beta-carotene in the prevention of genotoxic damage in patients undergoing radiotherapy. Monitoring by the micronucleus test in exfoliative cells of the oral cavity / C. Oldini [et al.] // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 1992. – № 12 (5). – P. 435–441.
35. Role of oxidative stress in hearing impairment in patients with type two diabetes mellitus / I. Aladag [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2009. – № 123(9). – P. 957–963.
36. Sudden sensorineural hearing loss during oral anticoagulant therapy / K. Mierzwa [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2004. – № 118 (11). – P. 872–876.
37. Vitamin A concentration in plasma and ability to hear in patients with chronic alcoholic liver diseases / E. Löhle [et al.] // HNO. – 1982. – № 30 (10). – P. 375–380.
38. Vitamin A in the serum of healthy probands and clinical groups / H. K. Biesalski [et al.] // Infusionsther. Klin. Ernähr. – 1985. – № 12 (3). – P. 109–114.
39. Vitamin B12 deficiency: an unusual cause of vocal fold palsy / R. Green [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2011. – № 27. – P. 1–3.
40. Vitamin D and methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage / E. M. Matheson [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 2010. – № 42 (6–7). – P. 455–460.
41. Vitamin E effects on nasal symptoms and serum specific IgE levels in patients with perennial allergic rhinitis / B. B. Montaño Velázquez [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2006. – № 96 (1). – P. 45–50.
42. The effects of supra-physiological vitamin B12 administration on temporary threshold shift / A. Quaranta [et al.] // International Journal of Audiology. – 2004. Vol. 43. № 3. – P. 162–165.
43. Toth J., Temmel A. F. Drug therapy for disturbances of smelling // Laryngorhinootologie. – 2004. – Vol. 83. № 2. – P. 124–134.

Корниенко Анатолий Максимович – канд. мед. наук, доцент каф. ЛОР болезней МГМСУ. 111399, Москва, ГKB №70, Федеративный пр., 17. тел. 8-495-305-71-01; **Корниенко** Роман Анатольевич – ассистент каф. ЛОР болезней МГМСУ. 111399, Москва, ГKB №70, Федеративный пр., 17. тел. 8-495-305-71-01.

УДК:

МЕСТНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ПОКАЗАНИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНОСТЬ

Е. В. Носуля, Н. М. Черных

LOCAL ANTIBACTERIAL THERAPY: INDICATIONS, RECOMMENDATIONS AND REALITY

E. V. Nosulya, N. M. Chernykh

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

(Зав. каф. оториноларингологии –

ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет)

(Зав. каф. оториноларингологии –

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 54 пациентов с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), получавших симптоматическую терапию и местную антибактериальную терапию с использованием препарата Биопарокс (фузафунгин). Дана оценка соблюдения пациентами рекомендованных режимов применения Биопарокса (фузафунгина) при ОРЗ.

Ключевые слова: *острые респираторные заболевания (ОРЗ), местная антибактериальная терапия, Биопарокс (фузафунгин).*

Библиография: *20 источников.*

Retrospective analysis of the results of treatment of 54 patients with upper respiratory tract infections (URTI) is done. Patients were treated with symptomatic therapy together with local antibacterial therapy with Bioparox (fusafungin). Assessment of patients' compliance with recommended regimens of Bioparox (fusafungin) intake is done.



Key words: upper respiratory tract infections (URTI), local antibacterial therapy, Bioparox (fusafungin).

Bibliography: 20 sources.

Несмотря на вполне определенные успехи, достигнутые в лечении инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), очевидно существование и не менее определенных проблем, связанных с растущими масштабами распространенности острых респираторных заболеваний (ОРЗ), устойчивостью к предпринимаемому лечению и склонностью к затяжному течению и хронизации патологических изменений в слизистой оболочке ВДП, активной ролью этих заболеваний в формировании многочисленных осложнений.

Представляя собой достаточно неоднородную по этиологии и клиническому течению группу заболеваний, ОРЗ относятся к чрезвычайно распространенному виду патологии. По неполным данным, в течение года в мире регистрируется до 10 млрд заболевших ОРЗ. В России ежегодно ОРЗ и гриппом заболевают от 27,3 до 41,2 млн человек (2).

Высокая распространенность ОРЗ в значительной степени обусловлена разнообразием этиологически значимых возбудителей, среди которых доминируют вирусы (гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы, РС-вирусы), бактерии (стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка и др.), хламидии, микоплазмы (3). В реальных условиях часто встречаются ОРЗ, обусловленные вирусно-бактериальными, вирусно-микоплазменными, вирусно-вирусными ассоциациями, что, с одной стороны, облегчает передачу инфекции, с другой – затрудняет профилактику и эффективное лечение заболевания.

Патогенез ОРЗ связан с адгезией вируса к эпителию слизистой оболочки начальных отделов респираторного тракта, его проникновением внутрь эпителиальной клетки и быстрым размножением.

Локализация первичной атаки, выраженность поражения респираторного эпителия могут быть различными в зависимости от вида вируса. Например, местом преимущественного размножения вируса гриппа является эпителий трахеобронхиального дерева, а риновируса – ротоглотки. Вирусы гриппа и аденовирусы вызывают более значительную деструкцию эпителия, чем риновирусы (1).

Большое количество серотипов и значительная изменчивость вирусов крайне отрицательно сказываются на возможностях специфической иммунной защиты слизистой оболочки респираторного тракта. Выход вирусов из эпителиоцитов сопровождается гибелью клеток, повреждением эпителиального пласта слизистой оболочки, что создает благоприятные условия для микробной контаминации и бактериальной суперинфекции. В этих условиях происходит одновременное развитие двух оппозитных механизмов иммунного ответа – противовирусного, реализация которого связана с CD8+T-лимфоцитами и экспрессией противовоспалительных медиаторов, и антибактериального – гуморального, при котором происходит активация CD4+Th2 и продукция противовоспалительных цитокинов. Такое развитие событий отрицательно сказывается на реализации иммунной реакции организма – и противовирусной, и антибактериальной. Логическим решением этой задачи могло бы быть назначение антибиотиков с целью ингибирования микрофлоры и эффективной реализации иммунной системой противовирусного ответа. Однако рекомендации профессиональных врачебных сообществ большинства стран и согласительные документы экспертов, представляющих различные медицинские специальности, отмечают важность исключения антибактериальных средств из протоколов лечения неосложненных ОРЗ. Назначение антибиотиков в этих случаях повышает риск селекции резистентных штаммов микрофлоры; сопровождается ингибированием нормальной микрофлоры организма и формированием дисбиотических состояний, увеличивает вероятность нежелательных реакций, повышает стоимость лечения. Кроме этого, назначение антибиотиков, как известно, не оказывает влияния на течение и исход вирусной инфекции, которая играет важную роль в возникновении ОРЗ. По данным сравнительного исследования, антибиотикотерапия (амоксциллин/клавулановая кислота) не влияет на длительность острой респираторной инфекции – из 288 больных через 5 дней после начала ОРЗ выздоровели 49 человек, получавших антибиотик и 48 – плацебо; симптомы ОРЗ сохранялись на фоне антибиотико-



терапии у 91 обследованного и у 76 – из группы плацебо. Ухудшение состояния наблюдалось у 18 больных, получавших плацебо, и у 6 больных, получавших антибиотик. Однако, среди больных, у которых из верхних дыхательных путей высевались патогенные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*) клинические исходы ОРЗ, на фоне антибиотикотерапии были значительно лучше, чем в группе плацебо. Вместе с тем, побочные явления в виде желудочно-кишечных расстройств наблюдались у 23% больных, лечившихся антибиотиком, и у 5% – получавших плацебо. Таким образом, большинство больных с симптомами ОРЗ не только не выигрывают от назначения антибактериальной терапии, но и подвергаются риску возникновения побочных явлений. И лишь у небольшой части (около 20%) больных применение антибиотиков оправдано в связи с бактериальной природой ОРЗ (10).

В другом исследовании (2605 участников) было показано, что каждый случай применения антибиотиков при инфекциях дыхательных путей приводит к достоверному повышению риска антибиотикорезистентности микроорганизмов и распространению носительства резистентных бактерий в популяции. В дальнейшем, это требует увеличения количества и длительности курсов антимикробной терапии, использования антибиотиков «второй линии» при лечении инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике (9).

Несмотря на большое количество исследований, результаты которых свидетельствуют о необходимости надлежащего использования антибиотиков, результативности конкретных антибиотиков только в отношении конкретных микроорганизмов, важности приема антимикробных препаратов в определенных дозах и в течение определенного периода времени, в сознании многих врачей и пациентов сформировалось устойчивое мнение об эффективности антибиотиков при вирусных инфекциях. Во многом этому способствует улучшение общего состояния пациента с ОРЗ на фоне приема антибиотика, которое часто наступает вследствие естественного течения болезни, а не после приема препарата. Возникающая в этих случаях диарея нередко рассматривается пациентами как симптом ОРЗ, а не как следствие лечения антибиотиками (20).

Таким образом, назначение антибиотиков при ОРЗ может быть обоснованным, однако чаще всего речь идет об отсутствии сбалансированного подхода при определении показаний к антибактериальной терапии респираторных инфекций, а растущие масштабы применения антибиотиков при ОРЗ способствуют увеличению количества резистентных штаммов, что, в дальнейшем, затрудняет выбор антибактериальных средств при лечении серьезных заболеваний.

В связи с этим, внимание клиницистов привлекают возможности топических антибактериальных препаратов, в частности Биопарокса (фузафунгин), имеющего достаточно длительную историю применения при заболеваниях ВДП, в том числе и в России. Реальными преимуществами препарата, активность которого распространяется на этиологически значимых возбудителей ОРЗ, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*, являются возможность обеспечивать терапевтические концентрации препарата в очаге воспаления; отсутствие компонентов, обладающих системным и раздражающим действием. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность Биопарокса усиливать фагоцитоз, ингибировать синтез и экспрессию провоспалительных медиаторов (17). Считается, что, несмотря на отсутствие у Биопарокса собственной противовирусной активности, именно это обстоятельство играет важную роль в реализации терапевтического действия препарата при респираторно-вирусной инфекции. Целесообразность применения Биопарокса при воспалительной патологии ВДП подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и наблюдений (4, 5, 7, 12, 13, 19).

Результаты ретроспективного многоцентрового исследования («случай–контроль») свидетельствуют об экономической целесообразности применения Биопарокса при ОРВИ (14). Показано, что назначение препарата статистически достоверно снижало потребность в системных антибиотиках (42,9% случаев назначений системных антибиотиков у больных, получавших Биопарокс, и 60,6% – у пациентов контрольной группы; $p < 0,01$).

Наряду с этим, обращается внимание на ряд особенностей применения Биопарокса, влияющих на эффективность препарата при заболеваниях ЛОР-органов. Отмечается, в частности,



снижение терапевтической эффективности Биопарокса на фоне выраженной секреторной активности слизистой оболочки носа, препятствующей контакту частиц аэрозоля препарата с эпителием носовой полости. В этих случаях перед ингаляцией Биопарокса рекомендуется проводить промывание носа. По этой же причине перед применением Биопарокса необходимо восстановление проходимости естественных соустьев околоносовых пазух, удаление из синусов экссудата (9, 10).

Еще одним резервом повышения терапевтической эффективности Биопарокса, как, впрочем, и других лекарственных средств, является приверженность пациентов к лечению – комплаентность (compliance), т.е. готовность больного выполнять рекомендации врача. Актуальность этого вопроса обусловлена высокой частотой нарушений рекомендаций врача пациентами с острыми респираторными заболеваниями (15, 16). В значительной степени это касается изменения больными кратности приема таблетированных форм лекарственных препаратов (17), влияния на режимы лечения лекарственной формы препарата (18), «серьезности» (в понимании пациента) заболевания (15).

С учетом перечисленных обстоятельств определенный клинический интерес представляет оценка соблюдения пациентами рекомендованных режимов применения Биопарокса при острых респираторных заболеваниях.

С этой целью был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 54 пациентов с ОРЗ (27 мужчин и 27 женщин в возрасте от 15 до 67 лет), получавших симптоматическую терапию плюс Биопарокс. Включение в исследование осуществлялось методом случайной выборки. Для решения поставленных в работе задач использовали специально составленную анкету-опросник.

Более чем у трети (37%) обследованных имели место хронические заболевания ЛОР-органов (риносинусит – у 11%; аллергический ринит – у 12,9%; тонзиллофарингит – у 18,5%; средний отит – у 5,5%), у половины (50,4%) больных определялись постоянные (частые) нарушения носового дыхания. У 35,1% респондентов в прошлом были выполнены различные операции на ЛОР-органах (главным образом – по поводу деформации носовой перегородки, полипозного риносинусита, гипертрофии глоточной миндалины).

У большинства (70,3%), ответивших на вопросы анкеты, в течение года регистрировались 1–2 эпизода ОРЗ, а у трети (29,7%) – от 3 до 6 случаев заболевания.

Несмотря на то, что все обследованные имели опыт использования Биопарокса при ОРЗ, лишь 38,8% из них были осведомлены о возможности сочетания этого препарата с другими лекарственными средствами, остальные (61,2%) полагали, что Биопарокс необходимо использовать исключительно в виде монотерапии, а его комбинация с другими медикаментами нежелательна.

Одной из распространенных ошибок антибактериальной терапии является несвоевременное начало лечения. Известно, что в случаях старта терапевтических мероприятий на 3-и сутки от дебюта ОРЗ, эффективность лечения снижается на 10%. Наряду с этим, при использовании в схеме лечения Биопарокса с первых суток заболевания эффективность такой терапии достигает 90,6%. При назначении такого же лечения на 3-и сутки от начала заболевания она снижается до 80,7%. В то же время, терапия в контрольной группе, без включения Биопарокса, даже начатая с первых суток болезни, была эффективной только в 72,3% случаев.

Результаты анкетирования показали, что почти 60% обследованных применяли Биопарокс не с первого дня заболевания ОРЗ, а лишь тогда, когда обычно используемые при простуде препараты (жаропонижающие, анальгетики, средства народной медицины) были неэффективны. Не исключено, что в этих случаях речь шла не только об ОРЗ, но и, возможно, об обострении хронической патологии ЛОР-органов на фоне острой респираторной инфекции, что, свою очередь, требовало соответствующей модификации лечения и расширения спектра применяемых лекарственных средств. Возможно, именно это обстоятельство послужило причиной несколько заниженной оценки терапевтической активности препарата – несмотря на значительную долю (40,8%) обследованных, считавших Биопарокс эффективным средством лечения ОРЗ, более половины респондентов (59,2%) отметили целесообразность его сочетания с другими лекарственными средствами.



Еще одной часто встречающейся ошибкой применения антибактериальных препаратов является произвольное изменение пациентами кратности приема, режима дозирования и длительности приема лекарственного средства (19). Согласно полученным нами данным, около 20% опрошенных в процессе лечения ограничивалась 1–2 ингаляциями Биопарокса в день, а длительность применения препарата у большинства из них (81,5%) не превышала 3-х дней. И лишь 18,5% пациентов продолжали лечение Биопароксом на протяжении 7 дней с рекомендованной кратностью.

Следует подчеркнуть, что пациенты, придерживавшиеся рекомендованных режимов применения Биопарокса, в целом положительно оценивали эффективность этого препарата при ОРЗ.

Анализ ответов на вопросы анкеты позволил констатировать наиболее отчетливое влияние Биопарокса на такие часто встречающиеся при ОРЗ симптомы, как боль в горле, которая исчезала под влиянием ингаляций Биопарокса у $85,2 \pm 4,8\%$, а в группе больных, не использовавших этот препарат – у $46,2 \pm 6,8\%$ ($p < 0,001$), дисфонию ($53,7 \pm 6,08\%$ и $27,7 \pm 6,08\%$ соответственно; $p < 0,05$).

Использование, наряду с другими лекарственными средствами, Биопарокса способствовало улучшению общего состояния у $90,7 \pm 3,9\%$ пациентов, а применение лечебных схем без Биопарокса – у $62,9 \pm 6,5\%$ ($p < 0,01$).

Наряду с этим, следует отметить менее заметное влияние Биопарокса на длительность заболевания и встречаемость такого симптома, как кашель. Хотя количество обследованных, у которых регистрировалась меньшая продолжительность ОРЗ, в группе применявших ингаляционный антибиотик составило $64,8 \pm 6,4\%$, а в группе не использовавших Биопарокс – $55,5 \pm 6,7\%$, различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Аналогичные зависимости наблюдались и в отношении кашля – уменьшение частоты этого симптома отметили $33,3 \pm 6,4\%$, принимавших Биопарокс и $22,2 \pm 5,6\%$ респондентов, не использовавших этот препарат ($p > 0,05$).

Какие-либо нежелательные явления и побочные эффекты, связанные с применением Биопарокса, не были выявлены ни у одного из пациентов.

Основными ошибками при использовании Биопарокса были: задержка с началом лечения, произвольное изменение рекомендованной кратности применения препарата и преждевременное прекращение его использования.

Обсуждая результаты исследования, необходимо отметить следующее. Одной из особенностей ингаляционных антибактериальных препаратов, в частности Биопарокса, является, во-первых, зависимость его эффективности от доставки в очаг воспаления адекватных количеств активных компонентов препарата, во-вторых – невозможность обеспечения больших доз аэрозоля на поверхности слизистой оболочки в течение длительного времени. Рекомендованные режимы дозирования биопарокса (для детей 2,5–14 лет – по 2 ингаляции через рот и/или по 1 ингаляции в каждую половину носа 4 раза в день, и для взрослых – по 4 ингаляции через рот и по 2 ингаляции в каждую половину носа 4 раза в день) направлены на создание и поддержание необходимой концентрации препарата в течение всего интервала между последовательными ингаляциями.

Важная роль в обеспечении комплаентности принадлежит врачу. В частности, назначая Биопарокс, следует обратить внимание пациента на целесообразность его применения при ОРЗ, преимущества ингаляционного антибиотика – возможность создания высокой концентрации препарата в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, отсутствие системного действия, высокий профиль безопасности лекарства, его совместимость с другими препаратами. Кроме этого, важно объяснить пациенту технику выполнения ингаляций, проинформировать его о том, как часто и как длительно необходимо применять препарат, рассказать о возможных нежелательных явлениях, которые могут возникнуть в процессе лечения. Следует также подчеркнуть, что выполнение рекомендованного режима применения Биопарокса при ОРЗ часто позволяет избежать использования системных антибиотиков, и, таким образом, уменьшить прямые и косвенные затраты на лечение.

Несоблюдение больным рекомендованных режимов лечения может иметь весьма серьезные клинические последствия, поскольку нередко сопровождается большей частотой терапев-



тических неудач, увеличением потребности в дополнительных консультациях лечащего врача и других специалистов, необходимостью изменения лечения, возрастом экономическими затратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Д. Инфекции дыхательных путей. СПб.: «Бином» – «Невский диалект». – 2000. – 192 с.
2. Горелов А. В. Терапия острых инфекций и их осложнений. – М., 2009. – <http://www.cmd-online.ru/price/5gorelov.pdf>.
3. Руководство по инфекционным болезням (ред. Ю. В. Лобзин). – СПб.: Фолиант, 2000. – 932 с.
4. Рязанцев С. В. Применение ингаляционного антибиотика Биопарокс в оториноларингологии // Новости оторинолар. и логопатол. – 1997. – № 3 (11). – С. 41–43.
5. Сергеева Т. М., Лопатин А. С. Эффективность аэрозольного антибиотика биопарокса в лечении синуситов // Рос. ринол. – 1998. – № 4. – С. 11–14.
6. Таточенко В. К. Антибактериальное лечение острых респираторных заболеваний у детей. Фарматека. 2002; 11: 3–9.
7. Эффективность лечения Биопароксом острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Л. А. Лучихин [и др.] // Вестн. оторинолар. – 1996. – № 2. – С. 38–42.
8. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia of Tropical / E. Ellerbeck [et al.] // *Pediatr.* – 1995. – № 41. – P. 102–108.
9. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / C. Costelloe [et al.] // *BMJ.* – 2010. – № 340. – P. 2096.
10. Effect of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretion / L. Kaiser [et al.] // *Lancet.* 1996. – № 347. – P. 1507–1510.
11. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice / J. Cockburn [et al.] // *Med. J. of Australia.* – 1987. – N 147. – P. 324–328.
12. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis / V. J. Lund [et al.] // *Rhinology.* – 2004. – № 42. – P. 207–212.
13. German Fattal M. Fusafungine. An antimicrobial agent for the local treatment of respiratory tract infections // *Clin. Drug Invest.* – 1996. – № 6. – P. 308–17.
14. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice / E. Charney [et al.] // *Pediatr.* – 1967. – № 40. – P. 188–195.
15. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections // *Antimicrob Chemother.* 2002. – № 49. – P. 897–903.
16. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for an acute infectious disease / O. Favre [et al.] // *Clin. Pharm.* – 1997. – N 37. – P. 175–178.
17. The anti-inflammatory effect of fusafungine during experimentally induced rhinosinusitis in rabbit / N. Otori [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 1998. – № 255. – P. 195–201.
18. The impact of fusafungine on the prescription of antibiotics in the treatment of rhinopharyngitis / O. Laccourreye [at al.] // *Presse Med.* – 2003. – № 32. – P. 615–619.
19. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray / R. Mosges [et al.] // *Arzneim Forsch. Drug Res.* 2002. – № 12. – P. 877–883.
20. Weerasuriya K., Stelling J., O'Brien T. F. // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2010. – № 88. – P. 878–878. – doi: 10.2471/BLT.10.084236.

Носуля Евгений Владимирович – докт. мед. наук, сотрудник каф. оториноларингологии Российской медицинской академии последиplomного образования. 125367, Москва, Ивановское шоссе, дом 7. тел. 8-495-490-04-49, 8-916-319-21-24. э/почта: nosulya@bk.ru; **Черных** Наталья Михайловна – ассистент каф. оториноларингологии Иркутского ГМУ. 664025, Иркутск, ул. Свердлова, 14. тел. 8-3952-24-25-91. э/почта: muratova_lor@mail.ru