



УДК: 616.216.1-002:615.281:005.962.131

**РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ
ГНОЙНЫХ РИНОСИНУСИТОВ:
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА****К. И. Нестерова****RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT
OF CHRONIC PURULENT RHINOSINUSITES:
CLINICAL AND ECONOMICAL EVALUATION****К. I. Nesterova***ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»
(Зав. каф. оториноларингологии – проф. Ю. А. Кротов)*

Проблема эффективно патогенетической терапии гнойной патологии придаточных пазух носа, как представляется, не полностью решена. Цель исследования: клиническая и экономическая оценка эффективности респираторных фторхинолонов, таваник и глево, в лечении обострений хронического гнойного синусита. Проспективное, рандомизированное контролируемое исследование, проведенное у 80 пациентов с данной патологией, показало аналогичную высокую эффективность обоих препаратов. Анализ безопасности проводился на основании обращения 160 больных и показал, что не существует значительных различий в частоте побочных реакций, которые требуют дополнительного лечения. Глево оказался более рентабельным препаратом.

Ключевые слова: *гнойный риносинусит, фармакоэкономика, рентабельность, респираторные фторхинолоны.*

Библиография: 6 источников.

The problem of effective pathogenetic therapy of purulent pathology of paranasal sinuses does not appear to have been completely resolved. Goal of the study: clinical and economical evaluation of administration of respiratory fluoroquinolones, Tavanic and Glevo, in treatment of aggravations with medium severe forms of chronic purulent rhinosinusitis. The prospective, randomized controlled study conducted in 80 patients with this pathology has shown similar high efficiency of both medicines. Safety analysis conducted on the basis of treatment materials of 160 patients has demonstrated that there are no significant differences in the frequency of adverse reactions which require additional treatment. Glevo has shown higher cost-effectiveness.

Key words: *purulent rhinosinusitis, pharmacoeconomics, cost-effectiveness, respiratory fluoroquinolones.*

Bibliography: 6 sources.

Лечение гнойной патологии полости носа и околоносовых пазух (ОНП) является ведущей проблемой ринологии, имеющей высокую медико-биологическую и социально-экономическую значимость. Несмотря на существование большого арсенала современных хирургических и консервативных методов лечения, количество риносинуситов не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к росту [2, 6]. Удельный вес госпитализированных с этой патологией увеличивается ежегодно на 1,5–2% [4].

При этом проблема эффективной патогенетической терапии этой патологии до настоящего времени остается до конца не решенной.



Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике, по механизму действия принципиально отличаются от других антимикробных препаратов, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Фторхинолоны, введенные в практику с середины 90-х годов (III–IV поколение), характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), внутриклеточных патогенов, анаэробов в сочетании с высокой биодоступностью, а также оптимизированной фармакокинетикой [3]. Хинолоны оказывают бактерицидный эффект, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

Левифлоксацин относится к фторхинолонам III поколения и представляет собой лево-вращающий изомер офлоксацина с антибактериальной активностью, вдвое большей, чем у офлоксацина. Зарегистрированные торговые марки разных производителей: таваник (Sanofi Winthrop Industrie), глево (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.), элевфлекс (Ranbaxy) и др. Фторхинолоны – антибиотики с исключительно высоким соотношением эффективности/безопасность.

Учитывая значительное ценовое различие препаратов, мы сочли целесообразным проведение клинико-экономического анализа их применения при хронических гнойных риносинуситах.

Цель исследования. Клинико-экономическая оценка применения респираторных фторхинолонов при лечении обострений среднетяжелых форм хронического гнойного риносинусита для выбора препарата из группы аналогов.

Пациенты и методы. В клиническую часть исследования были включены 80 пациентов с диагнозом хронический гнойный риносинусит в стадии умеренного обострения обоего пола (мужчин – 49, женщин – 31) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – $34,8 \pm 1,7$ года). Длительность заболевания составляла от 4 до 17 лет с количеством обострений от 2 до 4 в год.

Тип исследования: проспективное рандомизированное контролируемое.

Отбор пациентов для исследования велся согласно разработанным критериям включения-исключения (табл. 1).

Дизайн исследования. Дизайн исследования предусматривал семь визитов к врачу-оториноларингологу. Во время 1-го визита изучались демографические данные, жалобы и анамнез заболевания, проводилось уточнение диагноза на основании клинических и параклинических данных, результатов лечебно-диагностической пункции верхнечелюстных пазух. После чего устанавливалось соответствие критериям включения-исключения и получение информированного согласия.

Клиническая оценка состояния больных проводилась на основании жалоб и их выраженности по сенсорно-аналоговой шкале, общего осмотра, эндоскопии ЛОР-органов на видеостойке Stryker с набором эндоскопов, выраженности отдельных симптомов синусита, сведенных в показатель клинического индекса на основе визуально-аналоговой шкалы Lund-Mc Cay (1993), результатов лучевого обследования ОНП (рентгенографии или МСКТ).

Таблица 1

Критерии включения-исключения пациентов в исследование

Критерии включения в исследование	Критерии исключения из исследования
Мужчины и женщины в возрасте 18–59 лет Установленный диагноз «хронический гнойный риносинусит неонтогенной этиологии, среднетяжелое течение в стадии обострения» Добровольное подписанное согласие на исследование Способность пациентов к адекватному сотрудничеству	Системная антибиотикотерапия в предшествующие 3 месяца Наличие бактериальной инфекции другой локализации в стадии обострения Злокачественные новообразования любой локализации и подозрение на них Наличие гнойного поражения параорбитальной клетчатки Любые тяжелые соматические заболевания, ухудшающие прогноз больного Тяжелые органические поражения ЦНС Психоневротические заболевания Беременность и лактация Активный и прогрессирующий туберкулез легких Отказ пациента от участия в исследовании



Все пациенты ежедневно вели лист самоконтроля, включающий в себя следующие параметры: гнойные выделения из носа, затруднение носового дыхания, нарушение обоняния, головную боль, общее недомогание, выраженные в 4-балльной системе. Клинический индекс определяли как среднее арифметическое выраженности по четырем группами симптомов: гиперемия слизистой оболочки носа; отек носовых раковин и блокада носового дыхания; ринорея; стекание гнойной слизи по задней стенке глотки.

Шкала выраженности жалоб и симптомов включала 4 балла: 0 – отсутствие симптомов; 1 – легкие проявления; 2 – умеренные проявления; 3 – значительные проявления.

Отдельно оценивали наличие гнойного отделяемого при пункции верхнечелюстных пазух. Микробиологическое исследование пунктата с определением культуральных свойств, таксономического положения, микробного числа и чувствительности к антибиотикам и некоторым антисептикам производилось в 1-й и последний визиты.

После проведения диагностических процедур пациенты были разделены на две группы наблюдения по принципу случайных чисел: в группе 1 пациенты получали таваник (Sanofi Winthrop Industrie, Франция) по 500 мг 1 раз в сутки, в группе 2 – глево (Glenmark Pharmaceuticals Ltd) по 500 мг 1 раз в сутки. Длительность антибиотикотерапии составляла 10–14 дней, после чего при неэффективности лечения проводилась смена антибиотика, а пациент выходил из исследования.

Кроме того, пациенты обеих групп получали антигистаминные препараты 2-го поколения Гленцет (Glenmark) по 5 мг в сутки или цетрин (Доктор Редди`с ИНД) по 10 мг в сутки в течение 10 дней и сосудосуживающие капли в нос 2 раза в день – 7 дней. Местное лечение заключалось в пункциях верхнечелюстных пазух, выполняемых всем пациентам в 1-й, 2-й и последний визиты, а между ними – по потребности.

Клинический эффект оценивали как «отличный» при отсутствии у больных субъективных и объективных симптомов заболевания (до 1 балла по сенсорно-аналоговой шкале и 0 баллов по клиническому индексу), восстановлении пневматизации ОНП, отсутствии отделяемого при пункции и нормализации лабораторных показателей. «Хороший эффект» регистрировали при нормализации общего самочувствия больных, прекращении головных болей, уменьшении выделений из носа (до 3 баллов по сенсорно-аналоговой шкале и 2 баллов по клиническому индексу), улучшении функциональных показателей носа, уменьшении затемнения пазух при рентгенологическом контроле, отсутствии патологического отделяемого при промывании верхнечелюстных пазух. Результат лечения оценивали как «без эффекта» при отсутствии улучшения или наступлении кратковременного улучшения с сохранением рентгенологических признаков синусита. Сумму отличных и хороших результатов определяли как эффективность лечения.

При каждом визите проводилась оценка наличия и выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Проведен анализ «затраты – эффективность» при использовании фторхинолонов III генерации таваник (Sanofi Winthrop Industrie, Франция) и глево (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.) для лечения среднетяжелых форм хронического гнойного риносинусита в период обострения.

Оба препарата представляют собой левофлоксацин в форме гемигидрата с активностью, соответствующей содержанию 250 и 500 мг левофлоксацина, и различаются составом и содержанием вспомогательных веществ и пленочной оболочки.

В ходе исследования был выполнен информационный поиск в биомедицинских базах данных Интернета, анализировались данные, предоставленные производителями лекарственных средств, официальные документы МЗ РФ. Цена препаратов рассчитывалась как средняя от аптечных, оценка затрат на терапию проводилась из расчета среднесуточной дозы препаратов.

Учитываемые прямые затраты включали также расходы на амбулаторные визиты к врачу-отоларингологу (243,53 рубля за визит) по тарифам на медицинскую помощь в системе ОМС и назначенное дополнительное медикаментозное лечение при развитии выраженных нежелательных лекарственных реакций.

Диагностика нежелательных лекарственных реакций проводилась на основе критериев E. Begg (2003): совпадение во времени с приемом лекарственного средства; совпадение с известными симптомами; прекращение после отмены лекарственного средства; возобновление при повторном назначении [5].



Достоверность причинно-следственной связи «лекарственное средство – нежелательная лекарственная реакция» определялась на основе классификации ВОЗ как определенная, вероятная, возможная, сомнительная и по шкале Наранжо [1].

Для изучения нежелательных лекарственных реакций при использовании респираторных фторхинолонов помимо использования материалов открытой прессы было проведено собственное исследование на протяжении 2010–2012 гг., включавшее анализ карт 60 пациентов, получавших таваник и 100 карт пациентов, получавших глево.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Statistica 7 и The SAS System. Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнена по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое значение, его среднеквадратичное отклонение, доверительные интервалы и достоверность различий одноименных показателей по критерию Стьюдента

Результаты и их обсуждение. Все 80 пациентов, включенных в исследование, прошли предусмотренные протоколом обследование и лечение.

Больные предъявляли жалобы локального и общего характера, которые заносились в тематическую карту и лист самоконтроля. Пациентов беспокоила в различной степени выраженная боль в области пораженной пазухи, лба, корня носа, скуловой кости, в 41% случаев боль иррадиировала в висок и соответствующую половину лица, в 20% – в зубы.

На слизисто-гнойные или жидкие зловонные выделения из соответствующей половины носа, иногда темного окрашивания, зловонный запах в носу и глотке жаловались 80% больных.

Из общих симптомов у всех больных отмечались недомогание, разбитость, головная боль, быстрая утомляемость.

Подъем температуры тела в первые дни до субфебрильных цифр отмечен у 10 пациентов, до фебрильных – у 5, в среднем температура тела составляла $36,9 \pm 0,05$ °С. В периферической гемограмме у всех больных было выявлено умеренное повышение СОЭ, в среднем до $18,1 \pm 3,8$ мм/ч (от 2 до 33 мм/ч), лейкоцитоз до $6,7 \pm 0,7 \cdot 10^9$ /л (от $3,4$ до $16 \cdot 10^9$ /л), нейтрофилез с умеренным палочкоядерным сдвигом до $6,7 \pm 2,3\%$ (от 1 до 20%).

Распространенность гнойного риносинусита по группам наблюдения значительных различий не имела (табл. 2).

Объективная картина проявлялась: застойной гиперемией слизистой оболочки носа у 90% больных; отеком носовых раковин и блокадой носового дыхания на соответствующей воспалительному процессу стороне у 90% больных; скоплением гноя в среднем носовом ходе и быстром восстановлении «гнойной дорожки» после очищения полости носа, особенно при наклоне головы в противоположную пораженной пазухе сторону, у 72% пациентов (риноррея); наличием слизисто-гнойных выделений в хоанах, со стеканием их по задней стенке глотки у 76% больных (симптом «заднего затека»). Локализация и характер отделяемого зависели от выраженности воспалительного процесса и особенностей анатомического строения пазух.

При пункции верхнечелюстных пазух (ВЧП) были выделены в качестве преобладающей флоры стафилококки, синегнойная палочка, анаэробная и грибковая флора (рис.).

Таблица 2

Распределение больных по локализации гнойного поражения околоносовых пазух по группам наблюдения

Локализация патологического очага	Группа 1		Группа 2	
	%	n	%	n
ВЧП изолировано	15	6	17,5	7
ВЧП и решетчатые пазухи или ВЧП с двух сторон	30	12	25	10
Решетчатая, лобная, основная пазухи в различных комбинациях	12,5	5	17,5	7
ВЧП, решетчатая, лобная и основная пазухи с одной или двух сторон	42,5	17	40	16
<i>Итого</i>	100	40	100	40

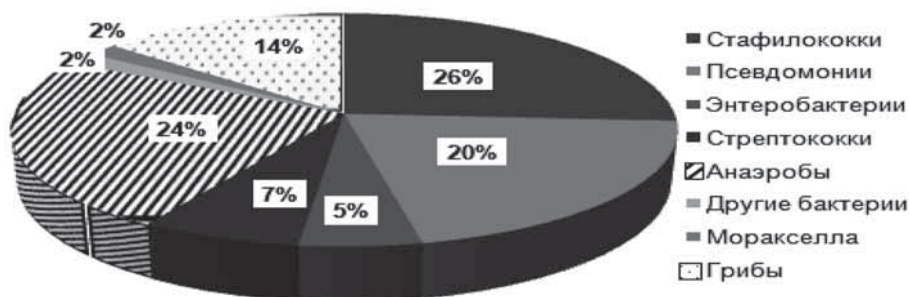


Рис. Распределение микрофлоры верхнечелюстных пазух при хроническом бактериальном гнойном синусите.

Таблица 3

Сроки регрессии патологических симптомов по группам наблюдения

Симптом	Группа 1*		Группа 2*	
	$M \pm s$	ДИ	$M \pm s$	ДИ
Гиперемия слизистой оболочки полости носа	$12,8 \pm 3$	11–14	$12,4 \pm 4$	11–13,6
Отек слизистой оболочки полости носа	$12,4 \pm 4,8$	11,9–14,9	$13,1 \pm 5,8$	12–16
Слизисто-гнойное отделяемое в полости носа	$10,5 \pm 4,9$	9–12	$9,4 \pm 6$	7–17
Слизисто-гнойное отделяемое в носоглотке	$8,9 \pm 5,4$	7,2–10,6	9 ± 3	6–13,6
Слизисто-гнойное отделяемое в пазухах при пункции	$13,9 \pm 5,4$	12,2–15,6	$12 \pm 5,1$	11,9–14
Сутки нормализации общего анализа крови	$10,4 \pm 4$	7,4–13,5	$10,1 \pm 3,8$	7,2–13
<i>Итого в среднем</i>	$11,6 \pm 2$	8,4–14,8	11 ± 5	8,7–14,6
* Достоверность различий в группах 1 и 2 $p > 0,05$.				

Таблица 4

Побочные эффекты лечения респираторными фторхинолонами по группам наблюдения (в %)

Побочный эффект	Группа 1, $n = 60$	Группа 2, $n = 100$
<i>Не требующие лечения:</i>	38,3	7
Фотосенсибилизация	0	0
Снижение аппетита	6,7	4
Головокружение	3,3	1
Нарушения сна	0	0
Парестезии в кистях рук, дрожь	10	0
Нарушения со стороны органов чувств	0	0
Суставные и мышечные боли	15	0
Боль в животе	3,3	2
<i>Требующие лечения (всего):</i>	6,7	6
Диарея	1,7	1
Аллергические реакции	0	0
Рвота	0	0
Головная боль	3,3	3
Психотические реакции типа галлюцинаций	0	0
Возбужденное состояние, спутанность сознания	0	0
Тахикардия, падение АД	0	0
Острая почечная недостаточность	0	0
Тошнота	1,7	2



Максимальная резистентность выделенной микрофлоры была отмечена к оксациллину (11%), эритромицину (22%), гентамицину (26%). Наиболее высокой чувствительность микрофлоры оказалась к фторхинолонам: левофлоксацину (94%), офлоксацину (84%), ванкомицину (80%), амикацину (73%).

Лечение с результатом «отлично» и «хорошо» в группе 1 закончили 38 (95%) человек (у 1 – смена антибиотика, и у 1 – отказ от антибиотика), а в группе 2 – 39 (97,5%) человек (у 1 – смена антибиотика). Сроки купирования отдельных симптомов в группах наблюдения 1 и 2 достоверных различий не имели, что также доказывает равную эффективность препаратов таваник и глево в лечении хронических гнойных риносинуситов (табл. 3).

Анализ безопасности. Были выделены побочные эффекты, возникшие в связи с получением респираторных фторхинолонов, требующие и не требующие лечения или отмены препарата (табл. 4).

Диарея у больных обеих групп носила легкий характер, протекала без повышения температуры тела и лейкоцитоза в крови и не сопровождалась появлением крови в кале. Для лечения использовали: лоперамид в капсулах по 2 мг дважды в 1-й день лечения и однократно – во 2-й (стоимость 1 дозы 2,67 руб., стоимость всего лечения 8,01 руб.); смекта по 3 г в порошках дважды в 1-й день лечения и однократно – во второй (стоимость 1 дозы 12,9 руб., стоимость всего лечения 38,7 руб.); бион-3 по 1050 мг по 1 таблетке 1 раз в день, в среднем, в течение 5 дней (стоимость 1 дозы 27,5 руб., стоимость курса лечения 137,5 руб.); 1 дополнительный осмотр гастроэнтеролога – 243,53 руб. Итого – 427,74 руб.

Тошнота носила легкий характер, купировалась приемом церукала в среднем в течение 4,3 дня по 1 таблетке 10 мг 3 раза в день (стоимость 1 дозы 11,448 руб., стоимость всего лечения 49,2 руб.); 1 дополнительный осмотр гастроэнтеролога – 243,53 руб. Итого – 292,2 руб.

Головная боль была выражена незначительно или умеренно и потребовала назначения анальгина по 500 мг в таблетках 1 или 2 раза в день на 2–4 дня (стоимость 1 дозы 0,72 руб., в среднем пациенты получили 5 разовых доз препарата на курс лечения, стоимость всего лечения 3,6 руб.); осмотр невролога – 243,53 руб. Итого 247,13 руб.

Анализ «затраты–эффективность». Прямые затраты рассчитывали как произведение средней стоимости 1 дозы антибиотика по стране и длительности лечения им (табл. 5).

Другие затраты при обследовании и лечении 1 пациента составили: 7 визитов к ЛОР-врачу – 1704,71 руб.; количество пункций в среднем на пациента 5,6 x 500 = 2800 руб., обследо-

Таблица 5

Стоимость лечения различными фторхинолонами обострения хронического гнойного риносинусита средней тяжести, руб.

Препарат	Цена аптеки средняя	Суточная доза и кратность	Стоимость 1 дня терапии	Стоимость законченного курса лечения 1 пациента
Таваник (группа 1)	840,16	500 мкг 1 раз в день	168,03	168,03 x 11,6 = 1949,15
Глево (группа 2)	197,78	500 мкг 1 раз в день	39,56	39,56 x 11 = 435,12

Таблица 6

Расчет стоимости затрат на 100 случаев лечения обострения хронического гнойного риносинусита средней тяжести респираторными фторхинолонами, руб.

Препарат	Прямые затраты на законченный курс	Другие затраты на курс	Непрямые затраты по нетрудоспособности	Стоимость дополнительного лечения лекарственных реакций			Итого на 100 пациентов	Keff
				Диарея	Тошнота	Головная боль		
Таваник (группа 1)	194 915	760 471	834 968	427,74x1,7 = = 727,16	292,2x1,7 = 487	247,13x3,3 = = 815,53	1 792 383,69 (59 746,1 \$)	628,9
Глево (группа 2)	43 512	760 471	791 819	427,74x1 = = 427,74	292,2x2 = 584,4	247,13x3 = 741,39	1 597 555,53 (53 251,9 \$)	546,2



вание 3100 руб. Затраты по нетрудоспособности на 1 человека исходя из статистических данных по Сибирскому федеральному округу за I квартал 2012 г. при 57 рабочих и 91 календарном дне составили в месяц 21 835 руб. При лечении нежелательных лекарственных реакций непрямых затрат по нетрудоспособности не было.

Коэффициент затратной эффективности K_{eff} (отношение стоимости к эффективности) вычисляли по формуле: $K_{eff} = Cost/Eff$, где $Cost$ – суммарные затраты, исчисляемые традиционно в долларах; Eff – эффективность (табл. 6).

Из результатов проведенного исследования следует, что коэффициент затратной эффективности лучше при использовании препарата глево.

Выводы

Эффективность лечения обострения хронического гнойного риносинусита респираторными фторхинолонами таваник и глево одинаковы при равной продолжительности курса лечения.

Частота возникновения нежелательных лекарственных реакций, требующих дополнительного лечения, при использовании респираторных фторхинолонов таваник и глево достоверных различий не имеет.

В результате проведенного исследования препарат глево может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторных и стационарных условиях при лечении обострения хронического гнойного риносинусита средней степени тяжести как препарат, имеющий достаточную клиническую эффективность и безопасность при лучшем, чем у оригинального препарата коэффициенте затратной эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В. Г. Внедрение достижений клинической фармакологии с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии и рационального проведения ККИ // Докл. на конф. «Безопасность лекарственных средств в клинических исследованиях. От фазы I к фазе IV». – М., 2007. – <http://www.mma.ru/fotogallery/depart/odiki/conferenc/kukes>
2. Оториноларингология: учеб. / В. И. Бабияк [и др.] СПб.: Питер, 2012. – 640 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск: МАК-МАХ, 2007. – 464 с.
4. Проблема послеоперационной тактики при хирургических формах гайморитомидита / В. Т. Пальчун [и др.] // Вестн. оторинолар. – 1998. – № 5. – С. 21–31.
5. Begg E. Clinical pharmacology essentials. – New Zealand: Medical, 2003. – 78 p.
6. Dewan M. A., Meyer D. R., Wladis E. J. Orbital cellulitis with subperiosteal abscess: demographics and management outcomes // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2011. – N 27(5). – P. 330–332.

Нестерова Климентина Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии Омской ГМА. 644111. Омск, ул. Березовая, д. 3; тел.: 8-904-581-91-55, e-mail: nesterov_ivan@mail.ru