

Оптимизация медикаментозного лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом

М.А.Эдже[✉], А.Ю.Овчинников, Е.М.Хон

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1

В работе обобщены данные о распространенности острого бактериального риносинусита, приведены основные звенья этиопатогенеза, сформулированы основные принципы современной антибактериальной политики острого бактериального синусита, обоснованы показания к применению амоксициллина/клавуланата в сочетании с бактериальным лизатом Бронхо-мунал®. При клиническом использовании комбинированной схемы при равной эффективности отмечено достоверно меньшее количество рецидивов в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с группой, где Бронхо-мунал® не использовался.

Ключевые слова: острый бактериальный риносинусит, комплексная терапия, Бронхо-мунал®, амоксициллин/клавуланат.

[✉]ayam75@mail.ru

Для цитирования: Эдже М.А., Овчинников А.Ю., Хон Е.М. Оптимизация медикаментозного лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 117–120.

Optimization of medical treatment for patients with acute bacterial rhinosinusitis

M.A.Edzhe[✉], A.Iu.Ovchinnikov, E.M.Khon

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegateskaia, d. 20, str. 1

The paper summarizes data on the prevalence of acute bacterial rhinosinusitis, the basic units of etiopathogenesis, formulated the basic principles of modern antibiotic policy of acute bacterial sinusitis, substantiated indications for the use of amoxicillin/clavulanate in combination with bacterial lysate Broncho-munal®. In clinical use of combined scheme with equal efficiency was significantly fewer relapses in the long-term follow-up compared to the group, where Broncho-munal® wasn't used.

Key words: acute bacterial rhinosinusitis, complex therapy, Broncho-munal®, amoxicillin/clavulanate.

[✉]ayam75@mail.ru

For citation: Edzhe M.A., Ovchinnikov A.Iu., Khon E.M. Optimization of medical treatment for patients with acute bacterial rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 117–120.

Острый бактериальный риносинусит (ОБР) остается в настоящее время актуальной и далеко не решенной проблемой. Это обусловлено широкой распространенностью и увеличением заболеваемости, сложностью получения адекватного материала для установления этиологии заболевания, растущей резистентностью возбудителей и многими другими факторами [1, 2].

Чаще всего ОБР является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Но поскольку ОРВИ болеет гораздо больше число людей, чем синуситом, можно сделать вывод о том, что не у всех заболевших развивается данное осложнение (по данным статистики лишь у 0,5–2%), что во многом обусловлено состоянием неспецифической резистентности макроорганизма к инфекции. Другими факторами риска развития ОБР являются серьезные экологические проблемы, которые в большей степени затрагивают жителей мегаполисов, нерациональное применение антибиотиков – часто самолечение, аномалии строения внутриносовых структур и решетчатого лабиринта и др. [3, 4].

Среди возбудителей ОБР лидирующие позиции продолжают занимать *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – основные бактериальные возбудители дыхательных путей. Реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и атипичные возбудители [1, 5–7].

Учитывая бактериальную природу заболевания, ведущее место в комплексе лечебных мероприятий таких пациентов занимает антибиотикотерапия. Однако выбор антибиотика и пути его введения и до настоящего времени представляют сложную задачу, несмотря на значительный арсенал, которыми располагает современная медицина.

Основными принципами, лежащими в основе показаний и выбора антибиотиков для лечения пациентов с ОБР,

являются: определение активности воспаления, степени тяжести болезни, этиологически значимых бактериальных возбудителей инфекции и их чувствительности к антибиотикам, учет побочных эффектов препаратов, возраст пациента и его аллергологический анамнез.

Учитывая сложности этиологической диагностики ОБР в ежедневной практике оториноларинголога, в большинстве случаев антибактериальная терапия назначается эмпирически – на основании предполагаемой структуры возбудителей и региональных данных об уровне антибиотикорезистентности.

Большой научный интерес представляет рост распространенности резистентных штаммов основных возбудителей ОБР.

Так, рост резистентности *S. pneumoniae* к разным классам антибиотиков отмечается во многих странах мира, при этом данные устойчивости значительно варьируются. В исследовании ПРОТЕКТ устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину составила в среднем 36,2% с колебаниями от 3,9% в Нидерландах до 81% в Южной Корее. Чувствительность *S. pneumoniae* к цефалоспорином II–III поколения в целом не отличалась от таковой пенициллина. Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* in vitro сохраняли амоксициллин и его комбинации с клавулановой кислотой [8]. По данным исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2, проводимых в России, уровень резистентности *S. pneumoniae* к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату в среднем оказался на низком уровне – 0,1 и 0% соответственно (1999–2003 гг.), и на уровне 0,3% для обоих антибактериальных препаратов (2004–2005 гг.) [9, 10]. Параллельно отмечается рост резистентности пневмококков к макролидным антибиотикам. По данным того же исследования ПРОТЕКТ в целом устойчивость пневмококков к ним составляет около 30% с колебаниями от менее 5% в сканди-

навских странах до высоких цифр (более 60%) на юге Европы и Азии. При этом резистентность пневмококков к макролидным антибиотикам в большинстве стран оказалась выше, чем к пенициллину.

Основным механизмом резистентности *H. influenzae* к β -лактамам является продукция β -лактамаз, чем и обусловлена высокая активность амоксициллина/клавуланата в отношении данного микроорганизма. По данным исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2 резистентность *H. influenzae* к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату в России сохраняется на низком уровне – 0% (1999–2000 гг.) и 0,8% (2004–2005 гг.) [9, 10].

Эффективность антибактериальной терапии в значительной степени определяет исход ОБР.

В амбулаторных условиях ОБР выбор стартового препарата осуществляется эмпирически с учетом вероятной или ранее установленной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к данному антибиотику. При отсутствии положительной динамики заболевания в течение 2 сут рекомендуется решить вопрос о смене антибиотика. В качестве антибиотиков первого выбора при ОБР рекомендуется применение аминопенициллинов [11, 12]. Препаратом выбора в данном случае является амоксициллин, рекомендованный для применения в амбулаторных условиях при неосложненном течении ОБР [8, 9, 12]. При отсутствии эффекта в течение первых 2–3 сут или в случаях предшествующей в течение последних 3 мес антибиотикотерапии альтернативными стартовыми антибиотиками являются пероральные цефалоспорины II–III поколений. В остальных случаях выбор антибиотика проводится между «защищенными» аминопенициллинами, макролидами, фторхинолонами.

Неадекватная антибиотикотерапия (неправильный подбор лекарственного средства, преждевременное прекращение приема в результате побочных явлений и др.) может способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий и снижению эффективности антибиотикотерапии.

Вторым направлением повышения эффективности лечения больных ОБР является использование комплексной терапии, направленной на разные патогенетические звенья заболевания. С этой целью широко используются топические деконгестанты, назальный душ солевыми растворами. В литературе имеется достаточное число публикаций о комбинации антибиотика и мукоактивного средства, антибиотика и интраназального глюкокортикостероида.

Интересным с точки зрения улучшения отдаленных результатов лечения является сочетание антибиотикотерапии и иммуномодуляции. Не все исследования имеют хорошую доказательную базу, вследствие чего это направление терапии нуждается в дальнейшем изучении.

Наиболее часто в качестве иммуномодулятора в оториноларингологии используются бактериальные лизаты, поскольку эти препараты являются относительно безопасными и в то же время эффективными методами иммунотерапии детей и взрослых с заболеваниями дыхательной системы [13].

В целом механизм действия иммуномодуляторов микробного происхождения заключается в усилении функциональной активности фагоцитов и увеличении внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий. Помимо этого, при их применении возрастает продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета. В результате увеличивается продукция антител, активируется образование антигенспецифических Т-хелперов и Т-киллеров [14].

Однако каждый иммуномодулятор отличается особенностями иммуноотропного действия, что связано с множественностью факторов, одним из которых является антигенный

состав лизата. Так, один из наиболее популярных бактериальных лизатов Бронхо-мунал® содержит 21 штамм 8 инактивированных патогенных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей:

- *S. pneumoniae*;
- *S. pyogenes*;
- *Streptococcus viridans*;
- *H. influenzae*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Klebsiella ozaenae*;
- *M. catarrhalis*.

Эффективность и безопасность препарата как адьюванта к базисной терапии и профилактического средства подтверждена в большом числе международных исследований на протяжении более 20 лет, в которых доказано его положительное влияние на снижение количества курсов антибиотикотерапии и заболеваемости респираторными инфекциями [15]. Однако многие аспекты его действия к настоящему времени изучены не до конца. В частности, определенные опасения среди клиницистов вызывает совместное применение бактериального лизата с антибиотиком в случае острого заболевания, протекающего с высокой температурой, в связи с наличием значительной антигенной нагрузки на организм. Чаще отдается предпочтение профилактическим курсам лечения, но и в этом случае четкого обоснования его эффективности у оториноларингологических больных в доступной литературе не найдено. Учитывая изложенные положения, проведено исследование, целью которого явилась оптимизация лечения больных ОБР.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 82 пациента (женщин – 48, мужчин – 34) в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст $35,6 \pm 7,6$ года) с диагнозом ОБР, подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. Все пациенты имели указания на проведение предшествующей настоящему лечению антибиотикотерапии в течение 7–10 дней до начала исследования, которая по тем или иным причинам была прекращена или оказалась неэффективной.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на β -лактамы антибиотиков, а также нуждающиеся в одновременном назначении других системных антимикробных препаратов, с тяжелым течением заболевания и/или другими факторами, определяющими целесообразность парентерального введения антимикробных препаратов и госпитализации по любому поводу в предшествующие 14 дней.

Диагноз заболевания устанавливался на основании типичных клинических симптомов и данных рентгенографии.

Учитывая анамнестические данные, для продолжения антибиотикотерапии были определены аминозащищенные пенициллины. В зависимости от тактики лечения больные были рандомизированы на 2 группы (табл. 1). **В основной группе (ОГ)** схема лечения предусматривала назначение базисной терапии – амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в комбинации с топическими деконгестантами, по окончании которой проводилась профилактическая терапия препаратом Бронхо-мунал® по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней, затем после 20-дневного перерыва последовательно проводились еще 2 курса лечения. **В группе сравнения (ГС)** проводилась только базисная терапия – амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в комбинации с топическими деконгестантами. Метод пункции верхнечелюстных пазух в настоящем исследовании

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

	ОГ	ГС	р
Число больных	38	44	НД
Женщины	24	24	НД
Мужчины	14	20	НД
Возраст (лет)	35,2±8,6	37,8±3,7	НД
Нозология			
Острый полисинусит*	8	11	НД
Острый гайморит	13	13	НД
Острый гайморозтмоидит	16	18	НД
Острый фронтит	1	3	НД

*Вовлечение более 2 пазух на одной стороне.
Примечание. НД – различия статистически недостоверны.

Таблица 2. Динамика субъективной оценки базисной терапии у исследуемых больных

Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день
	А	В	С	Д
ОГ	8,3±2,06	4,6±1,26	3,1±1,08	2,2±1,92
ГС	8,1±1,98	4,7±1,26	3,2±1,12	2,3±1,86
р	НД*	НД	НД	НД

Таблица 3. Динамика объективной оценки базисной терапии у исследуемых больных

Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день
	А	В	С	Д
ОГ	3,38±0,37	2,36±0,25	1,07±0,13	1,02±0,08
ГС	3,33±0,39	2,38±0,34	1,08±0,23	1,01±0,12
р	НД*	НД	НД	НД

Таблица 4. Сравнительная эффективность профилактической терапии (количество рецидивов синусита)

Период оценки/количество рецидивов	ОГ	ГС	р
3 мес	–	1 (2,3%)	НД
6 мес	1 (2,6%)	2 (4,5%)	НД
12 мес	–	3 (6,8%)	<0,05
Всего	1 (2,6%)	6 (13,6%)	<0,001

довании не использовался. Длительность наблюдения составила 1 год.

Ближайший результат лечения – эффективность базисной терапии – оценивался на 3, 5 и 7-е сутки и определялся по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов ОБР по 3-балльной системе до и после лечения.

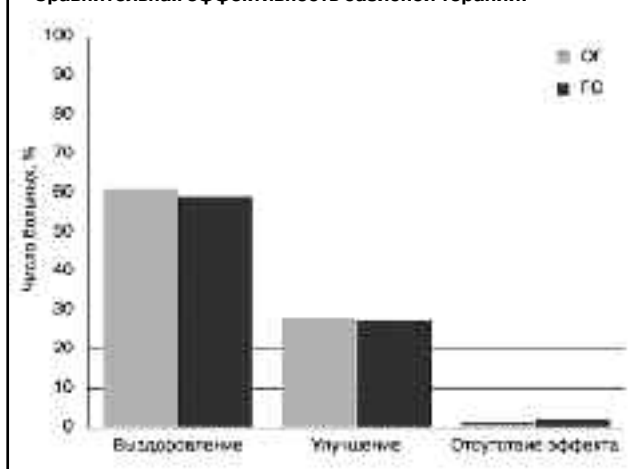
Выделяли следующие параметры оценки:

1. Отсутствие эффекта: сохранение субъективных и объективных признаков ОБР после лечения.
2. Улучшение: существенное уменьшение субъективных и/или объективных признаков ОБР после лечения.
3. Выздоровление: полное исчезновение субъективных и объективных симптомов ОБР после лечения.

Отдаленный результат лечения – эффективность профилактической терапии – оценивался через 3, 6 и 12 мес после окончания базисной терапии и выражался количеством случаев рецидивов заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам, в ОГ выраженность субъективных ощущений ОБР, а также объективные симптомы, представленные в баллах, достоверно уменьшались к 3-м суткам терапии, положительная динамика клинических проявлений прогрессировала к 5-м суткам и стабильно сохранялась к 7-му дню лечения (табл. 2, 3).

Сравнительная эффективность базисной терапии.

У пациентов ГС динамика клинических данных была аналогичной, что позволило достичь сравнимой итоговой эффективности лечения в обеих группах ($p>0,05$). Суммарная оценка эффективности лечения исследуемых пациентов представлена на рисунке.

При анализе переносимости базисной терапии в обеих группах у 1 больного отмечено развитие крапивницы, ко-

торая явилась причиной отмены препарата, у 4 пациентов — диспептические расстройства (диарея), которые в 1/2 (3 пациента) случаев потребовали отмены терапии. Суммарно количество побочных эффектов составило 6%, что согласуется с имеющимися литературными данными. Приверженность базисной терапии (комплаенс) составила 95%.

Эффективность препарата Бронхо-мунал® как средства профилактической терапии, направленной на предотвращение рецидивов синусита, представлена в табл. 4.

Отмечено, что в период до 6 мес количество случаев рецидива заболевания между группами достоверно не различалось. В то же время в период с 6 по 12 мес наблюдения количество рецидивов синусита в ГС существенно возросло. В целом к концу года наблюдения рецидивы заболевания отмечены в 5 раз чаще в ГС по сравнению с ОГ. При анализе переносимости профилактической терапии в обеих группах побочных явлений отмечено не было. Суммарно количество побочных эффектов составило 6%, что согласуется с имеющимися литературными данными. Приверженность профилактической терапии (комплаенс) составила 97%.

Выводы

1. ОБР является актуальной проблемой оториноларингологии, поскольку даже при адекватной антибиотикотерапии количество рецидивов заболевания достигает 13,6%.
2. К основным преимуществам амоксицилина/клавулата при лечении больных ОБР следует отнести оптимальный спектр действия, малое количество побочных явлений, удобный режим приема, способствующий достижению высокого комплаенса.
3. Комплексная последовательная терапия амоксицилином/клавулатом (Амоксиклав®) и препаратом Бронхо-мунал® позволяет уменьшить количество рецидивов заболевания в 5 раз по сравнению с проведением только антибиотикотерапии.

Литература/References

1. Сакович А.Р. Синуситы: клинико-эпидемиологический анализ. 2009, доступно на: http://bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1603:2009-10-13-09-17-50&catid=116:32009&Itemid=196 / Sakovich A.R. Sinusity: kliniko-epidemiologicheskii analiz. 2009. dostupno na: http://bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1603:2009-10-13-09-17-50&catid=116:32009&Itemid=196 [in Russian]
2. Шиленкова В.В., Козлов В.С., Шиленков А.А. Синуситы: Современный взгляд на проблему лечения. Справ. поликлин. врача. 2004; 2: 47–50. / Shilenkova V.V., Kozlov V.S., Shilenkov A.A. Sinusity: Sovremenniy vzglad na problemu lecheniia. Sprav. poliklin. vracha. 2004; 2: 47–50. [in Russian]
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002. / Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaia rinologiya. M.: Miklosh, 2002. [in Russian]
4. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. / Strachunskii L.S., Kamanin E.I., Tarasov A.A. Vliianie antibiotikorezistentnosti na vybor antimikrobnnykh preparatov v otorinolaringologii. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. [in Russian]
5. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журнал. 2002; 10 (20): 915–8. / Novikov Yu.K. Atipichnye pnevmonii. Rus. med. zhurnal. 2002; 10 (20): 915–8. [in Russian]
6. Sourgens H, Stenbrede H, Verschcor JS et al. Bioequivalence study at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet. Jnt Clin Pharmacol Ther 2001; 39: 75–82.
7. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: 370–3.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. М.: 2000. / Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Antibakterial'naiia terapiia. M.: 2000. [in Russian]
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2006; 8 (1): 48–53. / Kozlov R.S., Sivaia O.V., Shpynev K.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg.: rezul'taty mnogotsentrovnykh prospektivnykh issledovaniy PeGAS-I i PeGAS-II. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. 2006; 8 (1): 48–53. [in Russian]
10. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999–2009 гг. Болезни и антибиотики. 2010; 1 (3): 10–2. / Kozlov R.S. Sostoianie antibiotikorezistentnosti pnevmokokkov v Rossii: 1999–2009 gg. Bolezni i antibiotiki. 2010; 1 (3): 10–2. [in Russian]
11. Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов Haemophilus influenzae, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 12: 14–20. / Filimonova O.Yu., Grudinina S.A., Sidorenko S.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' shtammov Haemophilus influenzae, vydelennykh v Moskve s 2002 po 2004 gg. Antibiotiki i khimioterapiia. 2004; 12: 14–20. [in Russian]
12. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. Consilium Medicum. 2001; 1: 12–4. / Iakovlev S.V., Iakovlev V.P. Sovremennaia antimikrobnaiia terapiia v tablitsakh. Consilium Medisum. 2001; 1: 12–4. [in Russian]
13. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. и др. Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций. Лечащий врач. 2015; 4: 1–5. / Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Glukhareva N.S. i dr. Immunoprofilaktika ostrykh respiratornykh infektsii. Lechashchii vrach. 2015; 4: 1–5. [in Russian]
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия. Рос. аллергол. журн. 2005; 4: 30–43. / Khaitov R.M., Pinegin B.V. Sovremennyye immunomodulatory. Klassifikatsiya, mekhanizm deistviia. Ros. allergol. zhurn. 2005; 4: 30–43. [in Russian]
15. De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. Multidiscip Respir Med. 2013; 8 (1): 33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдже Майя Александровна — канд. мед. наук, зав. отд-нием оториноларингологии Клинического медицинского центра ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayam75@mail.ru

Овчинников Андрей Юрьевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: lorent1@mail.ru

Хон Елена Макаровна — канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: khonlena@mail.ru