

## АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУЖНЫХ ДИФФУЗНЫХ ОТИТОВ

Меркулов А. Ю\*., Музыка А. Л.\*\*

\*Харьковская городская клиническая больница № 30

\*\*Харьковская городская поликлиника № 26

Традиционно в летнее время года повышается активность населения, в связи с увеличением длительности светового дня и наступлением сезона отпусков. В это же время увеличивается частота обращаемости пациентов с наружными отитами. Воспалительные заболевания наружного уха наблюдаются у лиц разной возрастной категории и пола. Как известно, наружное ухо включает ушную раковину и наружный слуховой проход. Длина слухового прохода – 2,5 см, просвет – диаметром 0,7 см. Слуховой проход имеет два отдела: перепончато-хрящевой и костный. В функциональном отношении – это проводник воздушных звуковых колебаний к барабанной перепонке. Кожа перепончато-хрящевого отдела содержит многочисленные сальные, серные железы, и волосы. Подкожно-жировая клетчатка в этом отделе умеренно выражена. Совокупность этих особенностей обуславливает возникновение первоначального воспалительного процесса именно в перепончатом – хрящевом отделе. Кожа костного отдела – тонкая, плотно прилежит к надкостнице, лишена желез и волос. Кожа слухового прохода обладает способностью к самоочищению, благодаря миграции эпидермиса из глубоких отделов к наружи. Постоянно происходящее слущивание верхних слоёв эпидермиса, высокая концентрация ионов водорода (рН 3,5 – 6,7), бактерицидные и бактериостатические свойства секрета сальных и церуминовых желез, оказывают неблагоприятные условия для роста и размножения бактериальной клетки. При изменении неспецифических факторов защиты патогенность микроорганизмов усиливается и степень микробного обсеменения увеличивается, что приводит к возникновению наружного отита [1]. Большое значение имеет склонность к мацерации кожи в глубине наружного слухового прохода. Сезон-

ный рост заболеваемости наружными отитами, нередко с рецидивирующим течением, резистентность к терапии, развитие осложнений определяют актуальность проблемы и диктуют необходимость более детального изучения и совершенствования методов лечения.

Наиболее распространена следующая рабочая классификация наружных отитов:

1. Ограниченные наружные отиты (фурункулы).
2. Диффузные наружные отиты.
3. Неинфекционные наружные отиты.

Диффузные наружные отиты – наиболее часто встречаемая нозологическая форма, включает в себя группу воспалительных заболеваний бактериального или грибкового происхождения. В связи с тем, что в патогенезе одним из ведущих факторов является бактериальный, особое значение при обследовании пациентов имеет исследование микрофлоры, с определением степени её патогенности. Однако, микробиологическое обследование занимает от трёх до пяти суток, и поэтому назначение антибактериальных препаратов проводится эмпирическим путём, с целью быстрого достижения положительного результата и предупреждения развития возможных осложнений. Назначая антибактериальный препарат необходимо ориентироваться на вероятный возбудитель, вызвавший заболевание, и спектр его антибактериальной чувствительности.

Согласно результатам исследований, проведённых в Харьковском регионе, наиболее частыми возбудителями наружного диффузного отита являются грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.* *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus spp.* грамотрицательные микроорганизмы:

*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* [2]. Учитывая широкий полиэтиологический спектр возможных возбудителей, возникает необходимость в назначении препарата обладающего широким спектром антимикробного действия. В настоящее время наиболее распространёнными и часто назначаемыми антибактериальными препаратами являются полусинтетические защищённые пенициллины (амоксциллина клавуланат), макролиды (азитромицин), фторхинолоны IV поколения (гatifлоксацин).

Одним из условий клинической эффективности схем лечения при наружных диффузных отитах в амбулаторной практике является:

- скорость наступления и стойкость требуемого эффекта;
- кратность и простота приёма лекарственной формы [5];
- безопасность;
- финансовые затраты на лечение.

Целью этого моноцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования было изучение эффективности различных групп антибактериальных препаратов в комплексном лечении наружного диффузного отита.

При проведении исследований в качестве базовой терапии фторхинолонами нами использовался препарат **Гатилин (гatifлоксацин)** в дозе 400 мг, представленный на рынке компанией Ananta Medicare (Великобритания), регистрационное свидетельство в Украине № UA/8743/01/02. **Гатилин (гatifлоксацин)** является одним из наиболее изученных и эффективных антимикробных препаратов IV поколения фторхинолонов [7]. Механизм действия **Гатилина** базируется на непосредственном ингибировании ДНК – гиразы – фермента, ответственного за генетическую рекомбинацию и репарацию ДНК, и ингибирование топоизомеразы – IV, которая катализирует разъединение двух связанных нитей ДНК после репликации. Следует отметить, что слабое место у грамположительной флоры – топоизомераза IV, а у грамотрицательной — ДНК-гираза [4].

**Гатилин** обладает широким спектром антибактериальной активности, к нему чувствительна грамположительная (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,

*Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus*), грамотрицательная флора (*Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), атипичные возбудители (*Chlamydophila pneumoniae*, *Ledionella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Отличительная черта гatifлоксацина — его бактерицидный эффект против анаэробной флоры (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.*). Гatifлоксацин эффективен по отношению к бактериям, резистентным к β-лактамам и макролидам.

После перорального применения гatifлоксацин хорошо всасывается из желудочно – кишечного тракта. Его применение не зависит от приёма пищи. Биодоступность **Гатилина** составляет 96%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа после приема. **Гатилин** хорошо проникает во все органы и ткани, где создаёт высокие ингибирующие концентрации. Выводится почками преимущественно в неизменённом виде, что обеспечивает отсутствие необходимости корректировать дозу препарата при патологии печени. Период полувыведения составляет 12–14 часов. Благодаря уникальному механизму действия **Гатилин** имеет минимальную вероятность развития резистентности микроорганизмов по сравнению с антибиотиками из других групп.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Дизайн исследования.** Моноцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование проведено на базе Городской поликлиники № 26 г. Харькова в период с 5 мая 2010 года по 5 октября 2010 года.

Пациентам, которые отвечали критериям включения в исследование (n=90), назначали стандартное лечение: антибактериальный препарат, селективное НПВС, антигистаминные препараты II-III поколения, пробиотики, препараты улучшающие реологические свойства крови, местная терапия (антисептические композиции) [3].

Длительность лечения составляла 7–10 дней. Длительность наблюдения 10–15 дней. Все пациенты были рандомизированы в три группы, в зависимости от используемого антибактериального препарата.

Группа	Антибактериальный препарат	Доза	Кратность приёма	К-во дней приёма
I группа	Амоксициллина клавуланат	875/125	2р/сутки	7-10
II группа	Азитромицин	500 мг	1р/сутки	3-5
III группа	Гатифлоксацин	400 мг	1р/сутки	5-7-10

Дизайн исследования не предполагал применение других препаратов, но при низкой эффективности лечение менялось в зависимости от каждого конкретного случая.

*Критерии включения.*

В исследование включены пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с острым диффузным наружным отитом (бактериальной этиологии) средней степени тяжести. При отборе пациентов с наружным диффузным отитом использовался классический подход.

1. Анамнез: наличие фактора, вызвавшего заболевание (механическое повреждение кожи, грязный водоём и т.д.).
2. ЛОР – исследование: отоскопия - гиперемия, инфильтрация, мацерация кожи, концентрическое сужение просвета наружного слухового прохода, наличие зоны перифокального воспаления, болезненность при пальпации.
3. Лабораторные исследования: развёрнутый клинический анализ крови, анализ крови на сахар.
4. Бактериологическое исследование (мазок из наружных слуховых проходов на микрофлору и чувствительность).
5. Аккуметрические исследования.
6. Рентгенологическое (КТ) исследование сосцевидных отростков височной кости (по показаниям).

*Критерии исключения.* Отомикоз, наличие в анамнезе аллергической реакции на антибактериальный препарат, обострение хронического мезо - эпитимпанита в сочетании с наружным отитом, пациенты с патологией почек (снижение почечного клиренса менее 40 мл/мин).

*Оценка результатов.* Клиническую оценку состояния пациента проводили на 1-й день (анамнез, осмотр врача, лабораторные и инструментальные исследования – включение в исследование), 3-й, 5-й, 7-й, 10-й дни по пятью признакам: степень выраженности эритэмы, объём инфильтрации тканей уха, болезненность зоны воспаления, степень сужения наружного слухового прохода, сниже-

ние слуха.

Клинический эффект лечения оценивали следующим образом:

«Выздоровление» - 0 баллов - отсутствие всех объективных и субъективных признаков наружного отита.

«Значительное улучшение» – 5 баллов – наличие 2-х объективных и/или субъективных признаков.

«Отсутствие эффекта» – 10 баллов – наличие 3-4-х объективных и/или субъективных признаков.

Фиксировались изменения в схемах лечения пациентов, побочные эффекты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 90 пациентов (мужчин – 34, женщин – 56), которые отвечали критериям включения. Группы участников были максимально однородны по половому и возрастному составу. Шесть участников не закончили исследование в результате обнаружения у одного пациента злокачественного наружного отита (вызванный *Pseudomonas aeruginosa*) – пациент госпитализирован в клинику. Второй пациент госпитализирован в клинику по требованию самого пациента. Четыре пациента отказались от продолжения лечения и наблюдения в связи с выздоровлением.

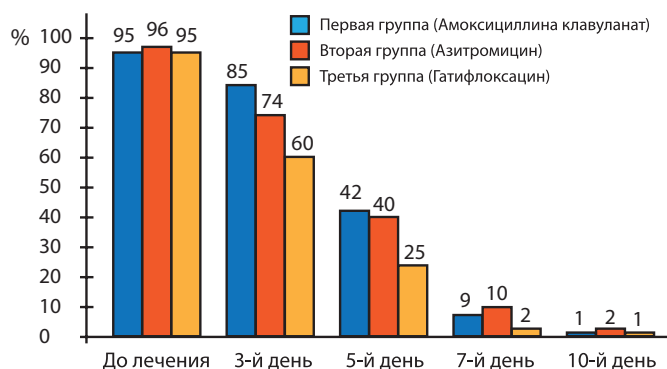
При посеве у пациентов с острым наружным диффузным отитом выявлено смешанную микрофлору: стафилококки, стрептококки, энтерококки, протей, синегнойная палочка, грибковая флора (*Aspergillus* и *Candida albicans* в 15,1% случаев).

Критерием излечённости были отрицательные результаты бактериологических исследований. На 10-й день от начала лечения производился контроль качества лечения путём посева мазка из наружных слуховых проходов на питательные среды.

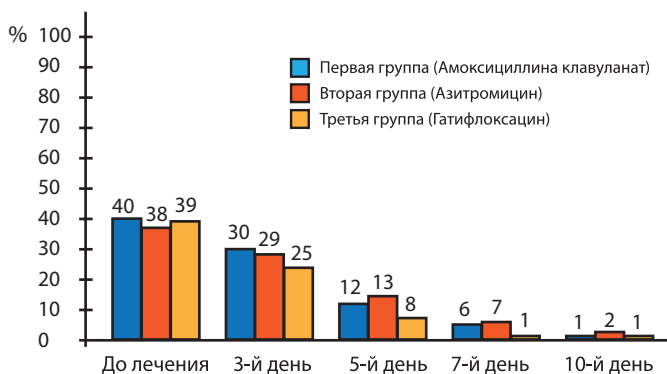
*Бактериологическая эффективность терапии* составила: в первой группе – полная

эрадикация возбудителей 85,8% (26 человек), во второй группе – полная эрадикация возбудителей 79,2% (24 человека), в третьей группе – 100% бактериологическая эффективность (34 человека).

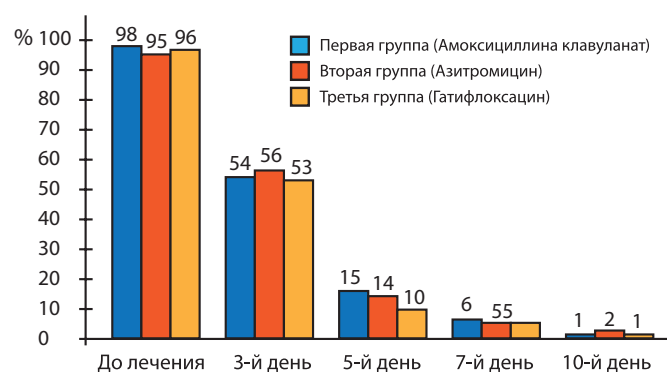
Оценка клинической эффективности препарата производилась на основании уменьшения степени выраженности инфильтрации наружного слухового прохода, эритемы, заложенности уха, увеличения просвета наружного слухового прохода, выраженности субъективных симптомов (диагр. 1, 2, 3).



**Диаграмма 1.** Динамика основных симптомов в процессе лечения (%) (относительный показатель: 0% (0 баллов) - отсутствие симптомов заболевания, 100% (10 баллов) - максимальная выраженность симптомов заболевания).



**Диаграмма 2.** Динамика симптома улучшение слуха (%) (относительный показатель: 0% полноценный слух, 100 % -отсутствие слуха).



**Диаграмма 3.** Динамика симптома ушной боли (%) (относительный показатель: 0% — отсутствие боли, 100 % - максимально переносимая боль со слов пациента).

Клиническая эффективность лечения составила:

Первая группа (Амоксициллина клавуланат) – 89,1% (27 человек).

Вторая группа (Азитромицин) – 82,5 % (25 человек).

Третья группа (**Гатилин**) – 100 % (30 человек).

Таким образом, использование **Гатилина** (гатифлоксацина) как представителя фторхинолонов IV поколения для лечения острого наружного диффузного отита клинически обосновано, в связи с его высоким бактерицидным эффектом на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору в равной мере.

## ВЫВОДЫ

В исследовании установлена высокая терапевтическая эффективность и безопасность препарата **Гатилин (гатифлоксацин)** компании Ananta Medicare (Великобритания) в лечении острого наружного диффузного отита в дозе 400 мг 1 раз/сутки, в течение 7-10 дней.

Применение **Гатилина** с антигистаминными препаратами II-III поколения, селективными НПВС, пробиотиками и местной терапией позволяет в кратчайшие сроки достичь положительной и стабильной динамики при лечении наружных диффузных отитов, с минимальными финансовыми затратами.

**Гатилин** целесообразно использовать для проведения эмпирической терапии бактериальных инфекций в области наружного слухового прохода в амбулаторно – поликлинических условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на И.В., Лопухин Ю.Н., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология. – 2004. – с. 13-18.
2. Головкин Н.А. и соавт. Микробиологические аспекты рецидивирующего наружного отита по данным ГКБ №30 // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. – 2006. – №3. – с. 20-22.
3. МОЗ Украины. Приказ №507 от 28.12.2002 г. Специальность – 1.1.17.
4. Стандарты оказания амбулаторно – поликлинической помощи населению.
5. Мостовой Ю.М., Константинович-Чичирелью Т.В. Фторхинолоновые антибактериальные препараты: общие сведения, клиническое применение // Вестник оториноларингологии. – 2005. – с. 11-14.
6. Туровский А.Б., Шубин М.Н. Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР – органов в амбулаторных условиях. // Вестник оториноларингологии. – 2000. - № 5. – с. 70-71.
7. Козлов Р.С., Голуб А.В. Место респираторных фторхинолонов с анаэробной активностью в современной клинической практике // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 3(28).