

Научный симпозиум с одноименным названием состоялся 26-27 октября 2012 г. в г. Киеве при поддержке компании MSD. Основными темами прозвучавших докладов стали спектр действия эндонозальных кортикостероидов (ЭКС) и особенности их применения в лечении различных ЛОР-заболеваний. В мероприятии приняли участие ведущие отечественные оториноларингологи, краткое изложение выступлений которых мы представляем в данной публикации.



Заведующий кафедрой оториноларингологии Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Сергей Борисович Безшапочный представил вниманию присутствующих современные научные данные, подтверждающие разнонаправленность воздействия мометазона фуората назального спрея (МФНС) при лечении патологии ЛОР-органов. «В области применения Назонекса еще множество неизведанных моментов и неожиданных открытий», — подчеркнул докладчик.

Важным моментом стало выявление американскими учеными (F. Lavigne et al., 2011) положительного воздействия МФНС на параметры сна при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с аллергическим ринитом (АР). МФ назначался в дозе 200 мкг курсом 3 мес. У пациентов с АР на фоне терапии МФНС наблюдались улучшение показателей сна, насыщения крови кислородом, выявлено снижение количества эозинофилов в крови. Уменьшение выраженности воспалительного процесса способствовало улучшению уровня контроля проявлений СОАС.

В настоящее время доказана эффективность противовоспалительных средств при лечении пациентов с риносинуситом (РС). В работе J.H. Krouse (2005) зафиксирован более благоприятный отдаленный прогноз (улучшалась динамика течения, состояние эпителия и его функций) у пациентов, получавших МФНС, по сравнению с таковым у больных, терапия которых не предполагала использования противовоспалительных и противоаллергических средств, в том числе в периоде после перенесенных эндоскопических вмешательств.

Наряду с назальными и офтальмологическими проявлениями часто встречающимся и незаслуженно недооцененным специфическим признаком АР является зуд в ушах и небе — назойливый симптом, значимо снижающий качество жизни больных, точный механизм развития которого в настоящее время не установлен. Оценка данных 4 объединенных двойных слепых плацебо контролируемых исследований (n=962) показала, что в группе приема МФНС 200 мкг/сут курсом 15 дней (n=480) наблюдалось более быстрое (уже на 2-й день) и эффективное купирование зуда названных локализаций по сравнению с таковым в группе плацебо; различия сохранялись в течение всего периода наблюдения.



«Количество зарубежных исследований, посвященных оценке фармакоэкономической целесообразности терапии, ограничено в силу покрытия расходов на лечение в этих странах преимущественно страховыми компаниями, тогда как ее оплата в государствах СНГ, как правило, ложится на плечи самих пациентов», — подчеркнул главный отоларинголог г. Киева, руководитель городского научно-практического центра эндоскопической риноларингологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Богдан Назарович Биль. Он представил результаты сравнительного анализа затрат на оказание специализированной помощи при использовании МФНС в лечении пациентов с острым РС (ОРС), выполненного шведскими авторами (J. Svenssona, J. Lundberg, P. Olsson et al., 2012).

— Несмотря на то что большинство случаев ОРС самостоятельно излечивается, терапия этой патологии сопряжена со значительными расходами пациентов и временной потерей трудоспособности. Целью исследования

Респираторная аллергия и воспаление — клинические комбинации



группы шведских экспертов стал анализ экономической эффективности МФНС при лечении среднетяжелого ОРС в сравнении с антибактериальным препаратом и другими фармакологическими и нефармакологическими подходами (самолечение по потребности, неактивное лечение) в шведской популяции. Так называемое неактивное лечение трактовали как использование пациентами самостоятельно (без назначения врача) анальгетиков и деконгестантов. Оценка общих затрат и показателей качества жизни выполняли на основании данных опросника HRQoL через 15 дней терапии, тяжесть клинического состояния определяли по опроснику MSS; была проведена оценка 3 режимов терапии: МФНС 200 мкг 2 р/сут; амоксициллин 500 мг 3 р/сут и плацебо. Сравнение МФНС и плацебо проводили через 15 дней от начала лечения, МФНС и амоксициллина — через 10 дней.

Учитывались прямые (связанные с лечением и госпитализацией) и непрямые (снижение производительности продуктивности) затраты; расходы на приобретение лекарственных средств (деконгестантов, противоаллергических, анальгетиков).

Зафиксировано, что терапия МФНС сопровождается снижением общих затрат приблизительно на 35 долларов в день; данная стратегия была признана достоверно более экономичной по сравнению с другими режимами лечения с учетом всех последующих затрат, а МФНС определен как «сберегающий средства препарат».



Темой сообщения заведующего кафедрой оториноларингологии, проректора по международным связям Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктора медицинских наук, профессора Мирослава Богдановича Крука стало применение ЭКС в купировании сочетанных назальных и глазных симптомов АР.

— Я убежден, что даже те впечатляющие цифры, в которых сейчас оценивают количество больных АР (500 млн человек в мире), не соответствуют действительности, поскольку системы здравоохранения многих стран формируют статистику без учета больных, у которых отсутствует страховка. У большинства (75%) пациентов патология сопровождается как назальными (заложенность, чихание, зуд, ринорея), так и офтальмологическими проявлениями (слезотечение, зуд, покраснение глаз). Как свидетельствуют результаты проведенных испытаний, врачи, как правило, недооценивают значимость офтальмологических проявлений, которые существенно снижают качество жизни больных и увеличивают ассоциированные с лечением затраты, и назначают терапию, воздействующую преимущественно на нарушения со стороны носа.

Согласно консенсусу ARIA приоритетным в случае среднетяжелого персистирующего АР является применение ЭКС. Доказано, что они эффективно купируют назальные и глазные симптомы и сопоставимы по результативности с антигистаминными препаратами (АГП); выраженный лечебный эффект установлен для ряда ЭКС — МФ, флутиказона фуората, флутиказона пропионата, будесонида, триамцинолона ацетонида, беклометазона дипропионата.

Механизмы возникновения офтальмологических нарушений, сопутствующих АР, до конца не изучены (высказываются предположения о значимости прямого воздействия аллергена на слизистую оболочку (СО) глаз, гистамина, простагландинов, лейкотриенов и др.). В одной из работ было установлено, что повышенные уровни субстанции Р и гистамина коррелировали с выраженностью глазного зуда и слезотечением (в том числе

и через 24 ч после провокационного теста). Также не определен доминирующий путь влияния ЭКС на глазные симптомы (выдвинуты версии относительно подавляющего влияния на раннюю и позднюю фазу аллергической реакции, системного эффекта, проникновения через носослезный канал, ослабления блока носослезного канала, снижения избыточной нейрональной стимуляции после купирования назальных симптомов и др.).

Что касается переносимости глюкокортикоидов (ГК), существуют данные относительно повышения риска развития глаукомы, катаракты при длительном применении системных ГК и стероидсодержащих глазных капель или использовании их в высоких дозах; группу повышенного риска составляют пациенты с наличием указанных нарушений в анамнезе. Доказательства негативного влияния ЭКС на уровень внутриглазного давления и риск возникновения глаукомы отсутствуют; не зафиксировано случаев его повышения на фоне длительной (более 1 года) терапии МФНС у пациентов с персистирующим АР. В ретроспективном британском испытании, включавшем свыше 286 тыс. участников, риск развития катаракты был сопоставим у получавших и не получавших ЭКС, тогда как использование системных ГК повышало вероятность возникновения указанной патологии. Назначение ЭКС противопоказано при герпетическом кератите, выраженной ретинопатии, стероидчувствительной глаукоме.



Заведующая отоларингологическим отделением КРУ «Детская клиническая больница» (г. Симферополь), главный детский отоларинголог МЗ АР Крым Людмила Васильевна Гуляева поделилась успешным опытом назначения различных классов препаратов, в том числе и МФНС пациентам с АР, включая различные комбинированные комбинации, а также перечислила наиболее важные моменты, касающиеся безопасности основных классов лекарственных средств, используемых в лечении ОРС.

— В случае назначения АГП следует учитывать, что они блокируют преимущественно гистамин, который уже высвободился из тучной клетки, не оказывая влияния на процесс дегрануляции в дальнейшем. Кроме того, H₁-рецепторы могут принимать активирующие сигналы от ряда других факторов, что обуславливает высокий риск лекарственных взаимодействий. АГП обладают мускариноподобной активностью, что предполагает особо осторожное их назначение в случае гиперплазии предстательной железы, большого остаточного объема мочи, глаукомы, спазма привратника желудка, выявляемой или зарегистрированной в анамнезе повышенной судорожной активности, а также снижение дозы на фоне почечной и печеночной дисфункции. У беременных и кормящих лечение АГП допустимо только при условии обеспечения ежедневного мониторинга. Отмечу, что перечисленные свойства в большей степени касаются представителей 1 и 2 поколений.

Антилейкотриеновые препараты блокируют эффекты лейкотриенов, действуя на рецепторы к ним. Основная сфера применения данных средств — контроль симптомов бронхиальной астмы — БА (включая БА физического напряжения, атопическую и аспириновую), в том числе в комбинации с АР у взрослых и детей. В своей практике мы используем оригинальный монтелукаст (Сингуляр) у детей при наличии БА, особенно в рамках подготовки к аденотомии и назальным вмешательствам и в послеоперационном периоде. Частота побочных эффектов (астения, нарушения со стороны

Продолжение на стр. 38.

Респираторная аллергия и воспаление — клинические комбинации

Продолжение. Начало на стр. 37.

пищеварительной системы, головная боль, сыпь (низкая).

Системные ГК используются у детей крайне редко, короткими (до 3 дней) курсами. Эффективность терапии зависит от лекарственной формы: в случае перорального приема клинический эффект наблюдается спустя 1-2 ч, сохраняется до 2-3 дней, тогда как парентеральное использование ассоциируется с быстрым эффектом и большей вариабельностью длительности действия. Более предпочтительно с позиции безопасности назначение ЭКС. Нежелательные явления при их приеме — раздражение или жжение СО носа, чихание, перфорация перегородки (связь достоверна) — достаточно редки и имеют невысокую выраженность. Ряд испытаний (Pipkorn et al., 1988; Lindqvist et al., 1989; Andersson et al., 1993; Klossek et al., 2001) подтвердили безопасность длительного (несколько лет) использования ЭКС в отношении атрофии СО носа у больных с персистирующим АР.

Распространено мнение, что деконгестанты эффективно купируют отек носа; вместе с тем систематический обзор Cochrane (Taverner, Latte, 2007) показал, что однократный прием этих средств довольно незначительно уменьшал выраженность субъективных симптомов по сравнению с использованием плацебо. Кроме того, через 3-5 дней результативность снижается еще больше и демонстрирует тенденцию к дальнейшему уменьшению. Рационально их назначение только при наличии тяжелой назальной обструкции, противопоказано в случае патологии сердечной системы, артериальной гипертензии, заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в период беременности и кормления грудью. У детей они могут провоцировать появление ночных страхов, бессонницы, повышение возбудимости, увеличение уровня артериального давления, а также тяжелые симптомы — депрессию, кому, нарушение температурного гомеостаза, апноэ (Dunn et al., 1993).



К сожалению, в нашей практике встречались случаи возникновения осложнений терапии деконгестантами, потребовавшие проведения реанимационных мероприятий, а также прецеденты развития медикаментозного ринита.

Малоизвестны довольно серьезные побочные эффекты при их применении у беременных и кормящих:

- раздражительность, бессонница тахикардия у ребенка (Mitchell et al., 1999);
- снижение продукции молока (Aliazaf et al., 2003);
- повышение частоты дефектов брюшной стенки с протрузией кишечника (Demoly et al., 2003; Black and Hill, 2003).

Жизнеугрожающими нарушениями со стороны центральной нервной системы чревато сочетанное применение деконгестантов и ингибиторов МАО.



Ирины Станиславовны Заришковой.

— Количество испытаний, посвященных данной проблеме, незначительно. Традиционно считается, что

Влияние ЭКС на параметры иммунитета и состояния назофарингеальной микрофлоры стало основной темой выступления старшего научного сотрудника отдела воспалительных заболеваний ЛОР-органов ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины» (г. Киев), кандидата медицинских наук

ГК оказывают иммуносупрессивное действие, но ряд работ свидетельствуют как о дозозависимом эффекте (для системных ГК), так и об отсутствии влияния на нейтрофилы и макрофаги и их ответ на проникновение бактериальных патогенов. В специальной литературе также имеются указания, что применение ГК в низких дозах, наоборот, активирует иммунный ответ. В экспериментах использование гидрокортизона и кортизона в дозе менее 5 мг/кг стимулировало активность макрофагальной системы у мышей и крыс, приводило к повышению продукции антител у кроликов, тогда как увеличение дозы ассоциировалось с подавляющим эффектом. Также доказано, что минимизировать угнетающее влияние ГК можно путем применения современных лекарственных средств и оптимальных режимов их дозирования. Применение беклометазона дипропионата у морских свинок, инфицированных микобактериями туберкулеза, сопровождалось стимуляцией бластообразования и макрофагальной реакции, повышением числа плазмочитов в селезенке, при этом туберкулиновые пробы не изменялись.

В работе Aksoy и соавт. (2007) длительное использование МФНС не привело к достоверным изменениям количественного состава назофарингеальной микрофлоры у 35 пациентов, Neher и соавт. (2008) указывают даже на некоторую антимикробную активность МФНС в отношении стрептококков, при этом отмечают отсутствие влияния на золотистый стафилококк, синегнойную и кишечную палочку. В работе Desrosiers и соавт. (2007), наоборот, отмечено некоторое ухудшение показателей бактериального восстановления в группе больных, получавших ЭКС перед проведением функциональных эндоназальных вмешательств.

Разность полученных данных и сделанных на их основании выводов предопределяет необходимость дальнейшего всестороннего изучения свойств ЭКС и их влияния на параметры назофарингеальной микрофлоры при различных дозировках и схемах приема.

Подготовила **Ольга Радучич**



АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДАЙДЖЕСТ

Высокая распространенность первичной антибиотикорезистентности изолятов Helicobacter pylori в Италии

В последние годы эффективность эрадикации *H. pylori* с применением стандартной терапии во всем мире снижается, в основном вследствие роста первичной антибиотикорезистентности. **Цель** исследования — оценить первичную резистентность изолятов *H. pylori* к антибиотикам, которые наиболее широко используются в клинической практике.

Методы. В исследовании приняли участие взрослые пациенты с диспепсией, ранее не получавшие лечение по поводу хеликобактерной инфекции. Во время верхней эндоскопии больным выполняли биопсию желудка для последующего стандартного гистологического исследования, а также биопсию антрального отдела для культурального исследования *H. pylori*. В качестве пограничных значений чувствительности использовали минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина, метронидазола и левофлоксацина ≥ 1 , ≥ 8 и ≥ 1 мг/л соответственно.

Результаты. Бактериальные культуры удалось получить у 145 (94%) из 154 пациентов, инфицированных *H. pylori*. Резистентность по крайней мере к одному антибиотику наблюдалась у 111 (76,6%) изолятов, множественная антибиотикорезистентность — у 35,2%. Первичная резистентность к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину была выявлена у 51 (35,2%), 86 (59,3%) и 32 (22,1%) изолятов соответственно. Резистентность к левофлоксацину достоверно ассоциировалась с мужским полом (относительный риск — ОР — 11,3; $p=0,03$), в то время как женский пол выступал статистически значимым фактором риска инфицирования штаммами *H. pylori* с двойной резистентностью к метронидазолу и кларитромицину (ОР 4,9; $p=0,02$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об очень высокой резистентности *H. pylori* к наиболее широко используемым антибиотикам.

Эффективность стандартных схем антихеликобактерной терапии в ближайшие годы будет ожидаемо снижаться.

Saracino I.M., Zullo A., Holton J.J. et al. High prevalence of primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori isolates in Italy. Gastrointest Liver Dis. 2012 Dec 21 (4): 363-365.

Факторы риска и исходы у пациентов с карбапенемрезистентной ацинетобактерной инфекцией

Acinetobacter spp. — значимые патогены, которые все чаще становятся причиной нозокомиальных инфекций. **Целью** настоящего исследования было идентифицировать факторы риска и оценить их влияние на исходы у пациентов с инфекциями, вызванными карбапенемрезистентными штаммами *Acinetobacter* spp.

Методы. Для изучения факторов риска и смертности проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ацинетобактерной инфекцией. В статистическом анализе использовали t-тест Стьюдента, тест χ^2 и многомерный анализ; статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты. В анализ включили 99 пациентов с инфекцией *Acinetobacter* spp. При сравнении больных с карбапенемчувствительной и карбапенемрезистентной инфекцией были выявлены существенные различия в отношении продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии ($4,17 \pm 2,61$ vs $7,92 \pm 6,74$ дня; $p=0,038$) и механической вентиляции ($3,25 \pm 2,61$ vs $7,07 \pm 5,79$ дня; $p=0,009$). Независимым предиктором резистентности к карбапенемам было предшествующее лечение карбапенемами (ОР 3,6) и фторхинолонами (ОР 3,6). Из выявленных штаммов *Acinetobacter* spp. 94,9% ($n=94$) были резистентными к пиперациллину/тазобактаму, 88,9% ($n=88$) — к цефтазидиму, 85,9% ($n=85$) — к ципрофлоксацину, 83,8% ($n=83$) — к гентамицину, 79,8% ($n=79$) — к амикацину и 48,5% ($n=48$) — к цефепиму.

Выводы. Пребывание в отделении интенсивной терапии и источник инфекции, находящийся в респираторном тракте, независимо ассоциировались со смертностью пациентов. Резистентность к карбапенемам на смертность не влияла. Карбапенемрезистентные штаммы *Acinetobacter* spp. характеризуются высокими показателями резистентности к другим антимикробным средствам.

Vitkauskienė A., Dambrauskienė A., Cerniauskienė K. et al. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant Acinetobacter infection. Scand J Infect Dis. Опубликовано онлайн 31 октября 2012 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**