

Пухлик С.М.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Pukhlik S.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Метаанализ применения препарата Кандибиотик при заболеваниях наружного и среднего уха

Meta-analysis of the use of the drug Kandibiotik in patients
with diseases of the external and middle ear

Резюме

Воспалительные заболевания наружного и среднего уха являются распространенными в оториноларингологической практике. Наиболее часто возникает смешанное бактериально-грибковое поражение. Успешное лечение наружного отита должно быть обусловлено применением антибактериального и противогрибкового препарата широкого спектра действия, при этом предпочтение отдается применяемым местно средствам.

Поскольку реальная инфекционная причина наружного отита часто неизвестна, то препарат для эмпирической терапии должен действовать на все вероятные возбудители. Такой препарат должен быть удобным, надежным, эффективным и безопасным для пациента.

Одним из способов решения этой задачи является использование при наружном и среднем отитах комбинированных топических препаратов, содержащих комбинацию антибактериального, антимикотического, противовоспалительного и обезболивающего компонентов. Этот принцип реализован в комбинированном четырехкомпонентном препарате Кандибиотик (ушные капли компании «Гленмарк»), содержащем в своем составе хлорамфеникол, клотримазол, беклометазон и лидокаин. Наряду с высокой клинической эффективностью, обусловленной этиотропной и патогенетической направленностью его действия, препарат отличается большой безопасностью, так как его компоненты не обладают ототоксичностью при местном применении.

Проведенный метаанализ различных литературных данных и собственных клинических наблюдений позволил сделать заключение, что комбинированный препарат Кандибиотик показал себя как высокоэффективное средство для лечения острых и хронических наружных отитов различной этиологии в связи с включением в состав адекватных противомикробных (хлорамфеникол) и противогрибковых средств (клотримазол). Эффективность этих препаратов усиливается за счет топического гормонального препарата беклометазона дипропионата. Болевой синдром, сопутствующий заболеваниям наружного и среднего уха, эффективно и быстро купируется за счет включения в состав Кандибиотика лидокаина в высокой концентрации (20 мг). Многочисленные клинические наблюдения отметили безопасность применения препарата Кандибиотик.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать препарат Кандибиотик в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения заболеваний наружного и среднего уха.

Ключевые слова: наружный отит, средний отит, отомикоз, препарат Кандибиотик.

Abstract

Inflammatory diseases of the external and middle ear are common in otorhinolaryngological practice. The most common is a mixed bacterial-fungal lesion. The successful treatment of external otitis media can be performed with the use of an antibacterial and antifungal drug of a wide spectrum of action, with preference given to topically applied agents. Since the actual infectious cause of external otitis media is often unknown, the drug for empirical therapy must act on all probable pathogens. Such drug should be convenient, reliable, effective and safe for the patient. One of the ways to solve this problem is the use of combined topical preparations containing a combination of antibacterial, antimycotic, anti-inflammatory and analgesic components. This principle is implemented with the use of combined four-component preparation Kandibiotik (ear drops produced by the company "Glenmark") containing chloramphenicol, clotrimazole, beclomethasone and lidocaine. Along with the high clinical efficacy due to the etiotropic and pathogenetic orientation of its action, the drug is highly safe, as its components do not have ototoxicity in topical application.

The metanalysis of various literature data and own clinical observations made it possible to conclude that application of combined drug Kandibiotik proved to be a highly effective way of treatment for acute and chronic external otitis of various etiologies, due to the inclusion of adequate antimicrobial (chloramphenicol) and antifungal agents (clotrimazole). The effectiveness of this drug is enhanced by the topical hormonal drug beclomethasone dipropionate. The pain syndrome that accompanies the diseases of the external and middle ear is effectively and quickly eliminated by including lidocaine in a high concentration (20 mg) in the Kandibiotik formulation. Numerous clinical observations have noted the safety of the drug Kandibiotik. All of the above allows us to recommend the drug Kandibiotik as a medicine for monotherapy or as a part of a combination of combined treatment of diseases of the external and middle ear.

Keywords: otitis externa, otitis media, otomycosis, drug Kandibiotik.

■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания наружного и среднего уха являются распространенными в оториноларингологической практике, несмотря на достаточно большой арсенал современных методов лечения.

Наружный отит – воспаление кожи ушной раковины и наружного слухового прохода, которое может вызываться бактериями, вирусами, грибами. Наружный отит может протекать в виде фурункула наружного слухового прохода (ограниченный наружный отит), либо в форме разлитого воспаления (диффузный наружный отит). В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты наружных отитов, что обусловлено, в частности, неблагоприятными экологическими факторами, нерациональным применением лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков. Один из ведущих факторов патогенеза наружного отита травматизация эпидермиса наружного слухового прохода, в частности после грубого удаления серы или отделяемого из уха твердыми предметами, в результате мацерации при попадании воды в ухо, при использовании наушников для плееров, слуховых аппаратов. Рост заболеваемости отомикозами обусловлен дисбактериозами, различными факторами, ослабляющими резистентность организма [1, 26].

Любое повреждающее воздействие на слизистую оболочку различных отделов среднего уха и на барабанную перепонку вызывает развитие воспалительной реакции, которая направлена на элиминацию возбудителя, регенерацию тканей и восстановление функций поврежденных структур. Возникшая в процессе филогенеза как благотворная воспалительная реакция зачастую переходит в неконтролируемую, обрывается так называемый порочный круг, когда инфекция и воспаление не только поддерживают, но и усиливают друг друга, способствуя хронизации патологического процесса, развитию различных осложнений и присоединению суперинфекции.

По данным различных авторов, занимающихся вопросами этой патологии, наружные отиты встречаются довольно часто и составляют от 17 до 23% всех поражений уха [2]. В настоящее время, по обобщенным литературным данным, частота отомикоза в странах с умеренным климатом составляет от 7 до 26% среди всех воспалительных заболеваний уха [3, 30, 42].

Засвидетельствовано, что наружный отит (НО) нарушает повседневную активность у 36% пациентов, а у 21% пациентов приводит к временной нетрудоспособности [4]. Данное заболевание относится к типичным местным поражениям, с которыми можно легко бороться при помощи местных средств, тем не менее в 65% случаев врачи назначают системные препараты [5, 27]. Если НО не лечить адекватно, особенно у пациентов с иммунодефицитом, то потенциально угрожающая жизни инфекция может распространиться на окружающие ткани.

При наружном отите развивается патогенная флора, где доминируют *P. aeruginosa* (60%), *S. aureus* (9%) и *S. epidermidis* (9%), β-гемолитические стрептококки высеваются примерно в 5% случаев [6, 7, 30, 31]. Грибы выявляются примерно в 5–10% случаев наружного отита. Наиболее распространенными возбудителями отомикоза (80–90%) являются представители родов *Candida* и *Aspergillus*. Во много схожие цифры приводятся в работе Б.А. Заваризина, И.А. Аникина [8], где «рейтинг» возбудителей наружного отита выглядит следующим образом:

- *Pseudomonas aeruginosa* – 60%;
- *Stafylococcus aureus* – 9%;
- *Stafylococcus epidermidis* – 9%;
- Анаэробы – 6,3%;
- Бета-гемолитические стрептококки – 4,7%;
- Грибок кандиды – 5%;
- Остальные – 6%.

Развитию и упорному течению диффузного наружного отита способствуют нарушение углеводного обмена, снижение резистентности организма, аллергия. Грибковое поражение нередко является результатом длительного лечения бактериального наружного отита препаратами, содержащими антибиотики, которое изменяет флору наружного слухового прохода. Таким образом, возникает смешанное бактериально-грибковое поражение. Тем не менее грибы иногда являются первичными патогенами, приводящими к наружному отиту, особенно при наличии повышенной влажности или тепла.

Лечение наружного отита

Успешное лечение острого и хронического наружного отита должно быть обусловлено применением антибактериального препарата широкого спектра действия. При этом большинство авторов отдают предпочтение именно применяемым местно препаратам. Основными принципами лечения являются [30]:

1. Элиминация возбудителя из очага воспаления.
2. Купирование симптомов воспаления.

Согласно выводам Американской академии отоларингологии хирургии головы и шеи [9], преимущества местного лечения при острых наружных отитах заключаются в следующих моментах:

- риск системных нежелательных эффектов,
- отсутствие вероятности селекции и появления резистентных штаммов микроорганизмов,
- практически отсутствует возможность ототоксического действия.

Необходимость в назначении пероральных антибиотиков или противогрибковых системных препаратов возникает редко [10], однако имеются четкие показания для их применения:

- неэффективность адекватного местного лечения (определяется как продолжение воспаления через 7–10 дней от начала лечения);
- сопутствующий средний отит;
- признаки распространения инфекции за пределы слухового прохода;
- лимфаденит;
- некротизирующий (злокачественный) наружный отит;
- наличие иммунодефицита (например, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет);
- наличие хронического дерматита.

Местное лечение. Перед началом лечения необходимо определить возбудителя и назначить лекарство с учетом его восприимчивости. Однако процесс определения возбудителя требует времени, а пациенту необходима помощь как можно скорее. Здесь на помощь приходят препараты широкого спектра действия. Что подразумевается под широким спектром? Во-первых, максимальный охват потенциальных бактериальных возбудителей инфекции, противогрибковая активность, антиаллергический компонент – такой спектр действия позволяет применять лекарственное средство до определения возбудителя, поскольку фактически охватывает все возможные причины отита. Последнее достигается добавлением местных кортикостероидов, уменьшающих воспаление и отек слухового прохода и способствующих более быстрому разрешению симптоматики. Поскольку реальная инфекционная причина наружного отита часто неизвестна, то препарат для эмпирической терапии должен действовать на все вероятные возбудители. Такой препарат должен быть удобным, надежным, эффективным и безопасным для пациента.

Рациональное применение представленных фармакологических средств позволяет добиться быстрой элиминации разнообразных этиологических факторов, уменьшения воспаления и повышения качества жизни пациента. Одним из способов решения этой задачи является использование при наружном и среднем отитах комбинированных

топических препаратов, содержащих комбинацию антибактериального, антимикотического, противовоспалительного и обезболивающего компонентов. Этот принцип реализован в комбинированном четырехкомпонентном препарате Кандибиотик (ушные капли, компания «Гленмарк»), содержащем в своем составе хлорамфеникол, клотримазол, беклометазон и лидокаин. Наряду с высокой клинической эффективностью, обусловленной этиотропной и патогенетической направленностью действия, препарат отличается большой безопасностью, так как его компоненты не обладают ототоксичностью при местном применении.

Кандибиотик

В состав препарата Кандибиотик входит: клотримазол – 10 мг; хлорамфеникол – 50 мг; беклометазона дипропионат – 250 мкг; лидокаина гидрохлорид – 20 мг.

Клотримазол – производное имидазола, противогрибковое средство широкого спектра действия для местного применения, действие которого связано с нарушением синтеза эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов, что изменяет проницаемость мембраны и вызывает последующий лизис клетки. Подтверждена высокая эффективность клотримазола относительно дрожжевидных грибов и других видов грибов. Кроме антимикотического действия, клотримазол проявляет также противобактериальное (охватывает грамположительные микроорганизмы, в частности стафилококки и стрептококки, в меньшей степени – коринебактерии), антитрихомонадное (*Trichomonas vaginalis*), антиамебное (*Naegleria fowleri*) действия.

Хлорамфеникол – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия. Нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке. Активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Беклометазон – глюкокортикостероид, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действия.

Лидокаин – местноанестезирующее средство. Вызывает обратимую блокаду проведения импульса по нервным волокнам за счет блокирования вольтажзависимых Na⁺-каналов.

Показания. Аллергические и воспалительные заболевания наружного и среднего уха, оторея; инфекционные заболевания наружного и среднего уха, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами. Хирургические вмешательства на сосцевидном отростке.

Применение. Для местного применения. Взрослым и детям старше 12 лет – по 3–4 капли препарата закапывать в слуховой проход 3–4 раза в сутки. Курс лечения устанавливается индивидуально, в зависимости от степени тяжести и течения заболевания и составляет в среднем 5–7 дней. Детям от 2 до 12 лет – по 2 капли 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 5 дней. Для применения препарата следует наклонить голову, закапать необходимое количество капель в ухо и держать голову наклоненной некоторое время, чтобы обеспечить проникновение препарата в слуховой проход. Вопрос о целесообразности использования Кандибиотика во время беременности решается индивидуально.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов этого комбинированного препарата; повышенная

чувствительность к другим производным азолов; вирусные инфекции уха, включая ветряную оспу и простой герпес; перфорация барабанной перепонки.

Важное значение при проведении топической терапии имеет безопасность компонентов ушных капель. В случае частого использования местных антибиотиков при лечении воспалений среднего уха следует обратить внимание на возможность поражения слуховосприятия. Считается, что при местном применении всасывается от 0,5 до 5% аминогликозидов, а воспаление среднего уха может способствовать проникновению антибиотиков к внутреннему уху. Подобным является действие токсинов (продуктов воспаления или распада бактерий), потенцирующих ототоксические эффекты препаратов [11]. Несмотря на то, что ототоксичность не является абсолютным противопоказанием для применения ушных капель, содержащих ототоксические антибиотики [12, 40], в 1996 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала не использовать аминогликозиды для местного лечения отита из-за их ототоксичности [13, 14, 41]. Наиболее безопасными с точки зрения ототоксичности являются хлорамфеникол и фторхинолоны. Некоторые данные по ототоксичности компонентов ушных капель представлены в таблице.

Кандибиотик на отечественном рынке появился в 2003 г. и на него сразу обратили внимание клиницисты, так как количество средств для местной терапии наружного отита было явно недостаточным. Были

Потенциальная ототоксичность некоторых компонентов ушных капель [6]

Препарат	Антибактериальный компонент	Противогрибковый компонент	Местный анестетик	Противовоспалительный компонент	Примечание
Унифлокс	Офл (-)	-	-	-	Фторхинолоны считаются одними из наиболее безопасных топических антибиотиков
Нормакс	Нор (-)	-	-	-	
Ципромед	Цпр (-)	-	-	-	
Комбинил-Дуо	Цпр (-)	-	-	Дек (-)	
Гаразон	Ген (+)	-	-	Бет (-)	Ототоксичность Нео выше таковой Ген
Дексона	Нео (+)	-	-	Дек (-)	
Софрадекс	Фра (+) Гра (±)	-	-	Дек (-)	Ототоксичность Фра сопоставима с Ген. Топическая ототоксичность Гра мало изучена
Кандибиотик	Хло (-)	Кло (-)	Кси (-)	Бек (-)	Ототоксичность Хло у человека при топическом применении не описана
Полидекса	Пол (+) Нео (+)	-	-	Дек (-)	Ототоксичность Пол сопоставима с таковой Ген
Анауран	Пол (+) Нео (+)	-	Кси (-)	-	
Отипакс	-	-	Кси (-)	Фен (+)	Ототоксичность проявляется в случае попадания в среднее ухо
Отинум	-	-	-	Хс (+)	

Примечания:

Офл – офлоксацин, Нор – норфлоксацин, Цпр – ципрофлоксацин, Ген – гентамицин, Нео – неомицин, Фра – фрамицетин, Гра – грамицидин, Хло – хлорамфеникол, Пол – полимиксин В, Кло – клотримазол, Кси – ксилокаин, Дек – дексаметазон, Бет – бетаметазон, Бек – беклометазон, Хс – холина салицилат, (-) – топическая ототоксичность отсутствует, (+) – топическая ототоксичность возможна.

опубликованы результаты клинической оценки препарата при различных формах наружного отита. Так, московские коллеги [15], при лечении Кандибиотиком 40 взрослых пациентов с наружным отитом и болезнью трепанационной полости после радикальной операции уже на 2-й день отметили явное клиническое улучшение. Исследования микрофлоры показали наличие монобактериальной инфекции в 36% случаев, моногрибковая инфекция зарегистрирована в 8%, бактериальные ассоциации выявлены у 24% и бактериально-грибковые ассоциации обнаружены у 32% пациентов. Наиболее частым возбудителем был золотистый стафилококк – 33%, эпидермальный стафилококк – 25%, пиогенный стрептококк – 29,6%, протей – 5,5%, синегнойная палочка – 9,3%, грибы – 45%. К завершению 10-дневного курса лечения происходила нормализация отоскопической картины. Положительный функциональный результат подтвержден данными аудиометрии. Отмечено, что препарат отличается безопасностью и простотой в применении.

Наши исследования [16] показали, что у 67 пациентов был диагностирован хронический наружный отит на основании жалоб на заложенность и боль в ухе различной интенсивности, зуд и мацерация кожи наружного слухового прохода. У 23 (35,8%) пациентов в анамнезе отмечались различные аллергические реакции, в том числе и атопический дерматит. Профессиональная деятельность 20 (29,9%) пациентов была связана с такими неблагоприятными факторами, как влияние высоких температур, высокая влажность или работа на открытом воздухе в осенне-зимний период. У 59 (89,4%) пациентов процесс сопровождался явлениями мирингита. В результате лечения препаратом Кандибиотик уменьшение зуда и боли отмечалось в первые 3–4 дня, уменьшение гиперемии, отека, мацерации – от 7 до 10 дней. У пациентов с грибковым отитом проводилось 2–3 повторных курса терапии с интервалом в 2–3 недели до достижения устойчивого эффекта. Клиническое выздоровление достигнуто у всех пациентов.

Д.Н. Кокоркин, А.И. Тылля [17] проводили курс консервативной терапии с использованием ушных капель Кандибиотик, обезболивающих и жаропонижающих средств. Системные антибиотики использовали только у двух взрослых пациентов с диффузным наружным отитом на фоне сахарного диабета. Оценивали динамику жалоб, сроки нормализации отоскопической картины, динамику восстановления слуха. У пациентов с ограниченным наружным отитом болевая реакция и лихорадка исчезли в течение первых суток после обращения, выделения из уха прекращались на 3-и сутки, нормализация отоскопической картины и восстановление слуха наступило на 5-е сутки. У пациентов с диффузным наружным отитом восстановление нормального контура наружного слухового прохода и восстановление слуха наступило на 7–10-е сутки, выделения из уха прекратились на 5-е сутки, тризм жевательной мускулатуры и болезненность при пальпации околоушной области сохранялись в течение трех суток. Достоверной статистической разницы в сроках болезни между детьми и взрослыми пациентами не обнаружено.

А.А. Лайко [18] оценил эффективность лечения наружного отита у детей как высокую в связи с тем, что Кандибиотик обладает широким

спектром противобактериального и противогрибкового действий, противовоспалительным и быстрым обезболивающим действием.

В.В. Кищук (2008) при лечении 86 пациентов с различными формами наружного отита отметил, что полученные результаты подтверждают высокую эффективность препарата Кандибиотик. Динамика уменьшения боли, гиперемии и отека кожи наружного слухового прохода, прекращение гноетечения у пациентов первой группы была положительной, а улучшение состояния наступало раньше на 2–3 дня, чем у пациентов, которые получали другую местную терапию. Полное выздоровление к десятому дню лечения наблюдалось у 94,7% пациентов основной группы и у 80,3% – контрольной.

Г.Б. Шадрин [19] провел анализ распространенности отомикоза, по данным литературы и результатам собственных наблюдений, у 1762 пациентов. Показано увеличение доли грибковых поражений лор-органов в структуре воспалительной патологии уха – доля грибкового отита увеличилась до 25,23%. Выявлено увеличение доли штаммов *Candida non albicans* в развитии хронического воспаления. Определено место и оценена высокая эффективность комбинированного препарата Кандибиотик в схеме лечения грибкового отита.

С.В. Рязанцев, И.А. Аникин, М.В. Комаров [20] провели анализ применения ушных капель Кандибиотик в лечении наружного диффузного отита как бактериальной, так и бактериально-грибковой этиологии. Выявлено, что применение Кандибиотика в качестве монотерапии позволяет достичь клинического эффекта практически в 80% случаев как в группе с бактериально-грибковыми отитами, так и в группе с бактериальными отитами. В работе дана чувствительность к хлорамфениколу: золотистый стафилококк показал 26% резистентности к нему, однако эпидермальный стафилококк, который может рассматриваться и как компонент нормальной микрофлоры кожи, только в 17% был устойчив к хлорамфениколу. Примерно на том же уровне находится и резистентность *P. vulgaris* и *E. coli*. С другой стороны, резистентность *P. aureginosa* достигает 76%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной компонент сравнения – хлорамфеникол – входит в состав комплексного препарат Кандибиотик. Хлорамфеникол обладает уникальными антибактериальными свойствами и относится к группе бактериостатических средств. Известно, что хлорамфеникол обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Главное его оружие – возможность тормозить синтез белка клетки за счет блокирования репликации РНК на рибосомальном уровне. Препарат гарантированно проявляет высокую активность в отношении менингококков, гемофильной палочки, бактероидов, коринебактерий, спорообразующих (клостридий) и неспорообразующих анаэробов. Наиболее заметна его активность в отношении эпидермального и золотистого стафилококков, гемолитического стрептококка, пневмококка и энтерококка. Macfayden С., Acuin J. et al. (2005) проводили сравнительную оценку минимальной подавляющей концентрации нескольких антибактериальных компонентов ушных капель, в числе которых были также заявлены

хлорамфеникол, полимиксин и кеомицин. По результатам исследования, лидирующие позиции занял хлорамфеникол, при этом наиболее высокая эффективность действия продемонстрирована в отношении *H. Influenzae* – 0,5 мг/мл против 16 мг/мл у неомицина, *St. Pneumoniae* – 2 мг/мл против 128 мг/мл у неомицина и полимиксина B, *St. Pyogenes* – 2 мг/мл против 128 мг/мл у неомицина и полимиксина. В отношении *Ps. aeruginosa* хлорамфеникол показал схожие результаты с неомицином – 128 мг/мл и значительно уступил полимиксину – 1 мг/мл. При проведении топической терапии отита важно учитывать безопасность компонентов ушных капель. Считается, что при местном применении всасывается от 0,5 до 5% аминогликозидов, а воспаление среднего уха может способствовать проникновению антибиотиков к внутреннему уху. Подобным эффектом является действие продуктов воспаления, потенцирующих ототоксические эффекты препаратов [11]. ВОЗ рекомендует не использовать аминогликозиды для местного лечения отита из-за их ототоксичности. По результатам многоцентрового исследования, наиболее безопасными с точки зрения ототоксичности являются хлорамфеникол и фторхинолоны [9]. При проведении эмпирической терапии наружного отита обоснованным является использование антимиотика [30]. На сегодняшний день зарегистрирован только один комбинированный препарат – Кандибиотик, содержащий антимиотический компонент (клотримазол). Этот антимиотик является препаратом выбора при местном лечении наружного и среднего отитов, обладает дополнительным антибактериальным действием в отношении стрепто- и стафилококков, коринебактерий. Традиционно применение Кандибиотика показано при грибковых заболеваниях наружного и среднего уха с вторичной бактериальной инфекцией и с аллергическими и воспалительными проявлениями.

Важной составляющей комбинированных ушных капель являются противовоспалительные препараты, в числе которых наиболее востребованы стероидные противовоспалительные средства (дексаметазон, бетаметазон, беклометазон), так и нестероидные (феназон, холина салицилат). Наиболее мощное противовоспалительное действие присуще глюкокортикоидам. Нестероидные противовоспалительные препараты снижают образование простагландинов, уменьшают вазодилатацию и снижают экссудацию. По выраженности противовоспалительного действия они значительно уступают глюкокортикоидам. Стероиды не обладают ототоксичностью в отличие от топических нестероидных противовоспалительных препаратов, которые не следует назначать при перфорации барабанной перепонки [6]. Не менее важны в составе комплексных ушных капель местно анестезирующие препараты. Наиболее часто для этой цели используется ксилокаин (лидокаин). Не обладая противовоспалительным действием, он способен оказывать быстрое анальгезирующее действие, развивающееся примерно в течение нескольких минут.

Иногда возникает вопрос об ототоксичности Кандибиотика. В ЛС содержится 4 основных компонента: клотримазол, беклометазона дипропионат, хлорамфеникол и лидокаин. Мы не нашли в литературе данных про ототоксичность хлорамфеникола, впрочем, как и у других компонентов препарата.

Острый средний отит (ОСО) достаточно широко распространен, особенно часто заболевание наблюдается у детей первых лет жизни. В частности, установлено, что к годовалому возрасту 62,4% детей переносят острый средний отит однократно, а у 17,3% отмечаются три и более эпизода этого заболевания [28, 32–35]. По данным исследований, проведенных в США, за первые 3 года жизни острый средний отит переносят хотя бы один раз до 90% детей. Перенесенный в детском возрасте средний отит в 25,5% случаев является причиной развития тугоухости у взрослых [12, 14, 36].

В основе патогенеза острого среднего отита – дисфункция слуховой трубы и нарушение ее проходимости либо функциональные нарушения, связанные с неэффективностью механизма ее активного открытия. Оба механизма приводят к созданию отрицательного давления в барабанной полости и трансудации жидкости, которая изначально является стерильной, но после попадания бактериальной или иной флоры принимает воспалительный характер, направленный на элиминацию возбудителя, регенерацию поврежденных тканей и восстановление функциональных структур [38, 39]. Системная антибактериальная терапия требуется прежде всего при эмпирическом лечении острого среднего отита у пациентов с болью в ухе и выраженной температурной реакцией (развитие острого гнойного воспаления), преимущественно у детей до 2-летнего возраста [21, 37, 38, 43].

Идея местного лечения при остром среднем отите далеко не новая и имеет большую историю, своих сторонников и противников. Критики местной терапии считают, что в силу топографо-анатомических особенностей места локализации ушного воспалительного процесса непосредственное воздействие на очаг воспаления практически невозможно, из-за чего эффективность такого лечения, по меньшей мере, сомнительна. Считается, что через целую барабанную перепонку при катаральных (неперфоративных) формах острого среднего отита лекарственные вещества проникнуть к очагу воспаления не могут, а при перфоративных формах в силу, как правило, небольших размеров перфорации и вязкого секрета в барабанной полости их попадание в очаг воспаления также практически невозможно. Более того, нередко применяющиеся спиртовые растворы ряда лекарственных средств неизбежно приводят к нежелательным побочным результатам. При гнойных формах среднего отита использование ушных капель на основе спирта также нежелательно, так как они препятствуют спонтанному закрытию дефекта барабанной перепонки, способствуя переходу в хроническую перфорацию. Так что же делать, отказать от местного лечения при ОСО? На мой взгляд, это нерационально, так как сегодня на фармацевтическом рынке есть новые, достаточно эффективные препараты, которые позволяют избежать побочного действия, присущего спиртовым растворам. Какими же свойствами должны обладать лекарственные препараты для местной терапии? Прежде всего, препарат должен обладать противовоспалительным действием, так как в основе ОСО лежит воспаление. Ведущим клиническим симптомом отита в доперфоративной стадии является боль. Поэтому необходимо эффективное местное обезболивающее средство. Антибактериальное действие возможно при попадании лекарственного средства за барабанную перепонку, что в доперфоративной стадии обычно невозможно. В связи с этим

большое значение приобретает наличие факторов, способствующих доставке оптимальной дозы активного препарата непосредственно в очаг воспаления. Перспективным считается использовать для местной терапии при остром среднем отите препарат Кандибиотик, который обладает, с нашей точки зрения, рядом неоченимых преимуществ по сравнению с другими лекарственными средствами. Содержание анестезирующего вещества (лидокаина гидрохлорида) в составе Кандибиотика составляет 20 мг на 1 мл препарата, что превышает многие известные лекарственные средства. Мощное антимикробное действие обеспечивается сочетанием двух компонентов – хлорамфеникола и клотримазола (который является не только противогрибковым препаратом, но и противомикробным и действует на простейшие). Присутствие в препарате Кандибиотик беклометазона оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное и антиаллергическое действие. Помимо этого, в состав Кандибиотика входит вспомогательное вещество – пропиленгликоль, который повышает эффект основных действующих веществ. Вещество пропиленгликоль, по мнению современных исследователей [5, 22], служит для проникновения через кожу лекарственных средств. Это очень важный момент, так как объясняет успех применения препарата Кандибиотик в доперфоративной стадии острого среднего отита. Мы неплохо знакомы с опытом включения в состав растворов препарата Димексид (диметилсульфоксид) для успешного преодоления лекарствами кожного барьера [8], когда местное использование препарата на основе димексида позволяет создать адекватную его концентрацию в ушном очаге гнойного воспаления. Однако современные исследователи недооценивают тот факт, что пропиленгликоль, который включают в состав кремов, мазей для наружного применения, так же эффективен, как и общеизвестный димексид. Большинство современных фармакологов и клиницистов при использовании пропиленгликоля в медицинских целях учитывают его нетоксичность, консервирующие, стерилизующие, бактерицидные, стабилизирующие, гидрофильные свойства, но мало акцентируют внимания на проводниковых качествах пропиленгликоля. В то же время доказано, что гидрофилизация рогового слоя кожи, которая происходит при применении пропиленгликоля, способствует образованию водных микроканалов в межклеточных липидных пластах, что, в свою очередь, облегчает проникновение растворенных в воде и гликолях ингредиентов вглубь кожи. Таким образом, по нашему мнению, препарат Кандибиотик можно с успехом назначать при остром среднем отите и целой барабанной перепонке. В этом нас убедил и собственный клинический опыт использования препарата у 78 взрослых пациентов. Проведенные исследования [23] показали высокую эффективность Кандибиотика при остром воспалении среднего уха и хорошую переносимость этого препарата.

Под наблюдением находилось 78 пациентов, из которых были сформированы 2 группы: основная (58 пациентов, лечение препаратом Кандибиотик) и контрольная (20 пациентов). В контрольной группе местно был применен препарат на основе комбинации НПВС феназона и 1%-го лидокаина (Отипакс, Ототон). Лечение было комплексным и наряду с местным воздействием включало гипосенсибилизацию, сосудосуживающие капли в нос, физиотерапию. Системное использование антибиотиков

имело место в случае неэффективности местных средств после 3 дней лечения. Болевые ощущения быстрее купировались при применении Кандибиотика, местные проявления воспаления (гиперемия, отек и инфильтрация барабанной перепонки) также быстрее проходили у пациентов основной группы.

После оперативно Кандибиотик применяется многими исследователями при общеполостных, радикальных операциях и при мастоидотомии. Российские коллеги (В.Я. Кунельская и соавт., 2014) применили препарат Кандибиотик у 140 пациентов с острым катаральным средним отитом (ОКСО), с острым гнойным средним отитом (ОГСО) в стадии перфорации и с обострением ХГСО (мезотимпанита), мотивируя это отсутствием ототоксических составляющих. Пациенты 2-й и 3-й подгрупп получали лечение с помощью самостоятельного транстимпанального нагнетания в барабанную полость 5 капель лекарственного средства 3 раза в сутки в течение 7 дней. В целом общая оценка проводимого лечения пациентов основной группы с ОКСО выглядит следующим образом: высокая эффективность лечения отмечена у 84% пациентов, умеренная эффективность – у 12% пациентов, низкая эффективность – у 4% пациентов. Среди пациентов основной группы с ОГСО в стадии перфорации и обострением ХГСО – высокая эффективность лечения отмечена у 46,7%, умеренная эффективность – у 28,9%, низкая эффективность – у 20% пациентов, а отсутствие эффекта – у 4,4% пациентов. Авторы сделали вывод, что эффективность применения ЛС Кандибиотик в режиме комплексной терапии у пациентов с разными стадиями острого среднего отита не отличается от безопасности и эффективности принятого стандартного лечения этого заболевания, включающего системную и местную антибактериальную терапию. При лечении пациентов с ОГСО и ХГСО отмечена высокая микробиологическая эффективность ЛС Кандибиотик не только в отношении бактерий, но и в отношении грибов.

Подобные выводы сделали наши запорожские коллеги при лечении 115 детей [17] – отсутствие побочного ототоксического эффекта, широкий антимикробный спектр действия комплексного препарата Кандибиотик позволяет рекомендовать его как средство эмпирической терапии у взрослых и детей с наружным острым средним отитом и его осложнениями.

В.В. Дискаленко с соавт. [24] сообщили об успешном применении препарата для местного лечения хронических гнойных заболеваний среднего уха. Кандибиотик, по их мнению, обладает широким спектром антибактериального и антимикотического действия, полностью перекрывая основной спектр возбудителей данной патологии.

Мы располагаем результатами клинической оценки препарата Кандибиотик ведущими российскими клиниками в 2004–2005 гг. Исследование проводилось в ряде московских взрослых и детских клиник, в Воронеже, Ярославле, Санкт-Петербурге, Саратове, Самаре, Барнауле, Новосибирске и других городах. Общая оценка препарата высокоположительная, причем следует отметить, что российские коллеги активно применяют этот препарат при хронических отитах и в послеоперационном периоде при различных saniрующих операциях. При лечении более 2 тысяч пациентов ни одного случая ототоксичности Кандибиотика отмечено не было.

Самое масштабное клиническое наблюдение по оценке эффективности местной терапии отитов (острый средний и наружный) с использованием препарата Кандибиотик было проведено в Украине в 2014–2015 гг. Было проведено обследование и лечение 4763 пациентов в возрасте от 16 до 78 лет (средний возраст – 36,4 года) в различных областях Украины. Пациенты получали лечение согласно Протоколу (2009 г.) лечения указанных заболеваний. В качестве средства местной терапии отитов применялся препарат Кандибиотик 2–3 раза в сутки (см. рисунок). Были проанализированы анкеты этих пациентов (Пухлик С.М., 2016).

Основные группы пациентов, которым проведено лечение препаратом Кандибиотик, составили пациенты с наружным отитом (55%) и острым средним отитом (37%). Обе эти нозологии успешно лечатся местными лекарственными средствами в качестве монотерапии (наружный отит) или комбинированного лечения (острый средний отит, доперфоративная стадия).

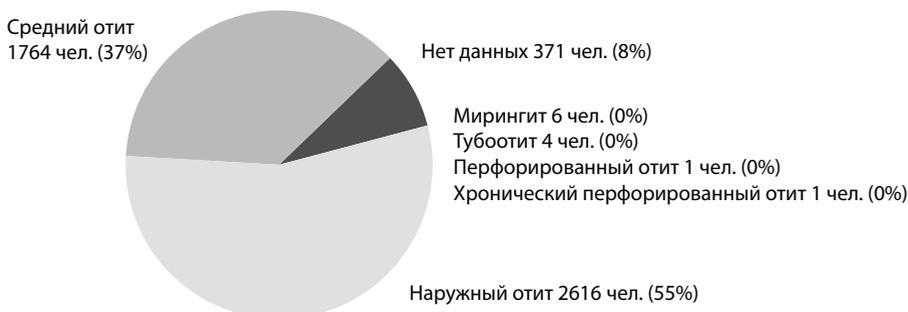
Оценивая приведенные результаты можно отметить, что ведущей жалобой у обследованных пациентов был болевой синдром (96%), ухудшение слуха и зуд в ухе беспокоили примерно одинаково, только примерно у 2/3 пациентов отмечались выделения из уха.

Ушная боль носила разнообразный характер при разных формах отита, но во всех случаях применение Кандибиотика имело успех. Через сутки снижение боли отметили 63% пациентов.

Выделения из уха бывают при наружном отите и во второй стадии острого гнойного среднего отита. Учитывая тот факт, что врачам рекомендовалось назначать Кандибиотик в доперфоративной стадии острого среднего отита, следует предполагать, что в основном выделения из уха отмечены у пациентов с острым наружным отитом. Уже через сутки выделения из уха значительно уменьшились у 12% пациентов, через трое суток – у 60%, через 5 суток – почти у 90% пациентов. Таким образом, эффект от применения Кандибиотика был самым высоким при оценке количества выделений из уха.

На слуховую функцию при различных формах воспаления кожи слухового прохода и среднего уха влияние оказывают много факторов,

Всего обработаны 4 763 анкеты



Диагнозы пролеченных Кандибиотиком пациентов

но все они приводят к развитию, как правило, кондуктивной тугоухости. В нашем наблюдении восстановление слуха проходило значительно медленнее, чем при оценке количества выделений: на следующий день – у 11%, на 3-й – у 40%, к 5-му дню – у 75%, а к 7-му дню – у 93% пациентов. Восстановление слуха проходило значительно позже стихания воспалительных явлений – боли, выделений из уха.

Ушной зуд является одним из ведущих симптомов наружного отита, особенно грибковой этиологии. Применение многокомпонентного препарата Кандибиотик способствовало быстрому уменьшению ушного зуда: через сутки – у 35%, на 3-й день – у 72% и к 5-му дню – всего лишь у 5% пациентов оставался ушной зуд.

Приведенная оценка результатов лечения острого наружного и среднего отита была следующей: эффективно (или отлично) оценили у 57% пациентов, достаточно эффективно (или хорошо) – у 38%, недостаточно эффективно (удовлетворительно) – 3%, неэффективно – менее 1%.

У обследованных и пролеченных с помощью препарата Кандибиотик пациентов ни в одном случае не отмечалось хронизации процесса, перехода воспаления на лабиринт или лицевой нерв, а также развития внутричерепных осложнений.

Переносимость препарата оценивалась самостоятельно пациентом на каждом визите. Критерии оценки переносимости: очень хорошая – отсутствие нежелательных явлений на фоне терапии исследуемым препаратом и во время последующего наблюдения за пациентом, удовлетворительная – легкие транзиторные нежелательные явления, которые не потребовали отмены исследуемого препарата, плохая – умеренно выраженные или выраженные нежелательные явления, которые потребовали отмены исследуемого препарата и/или назначения дополнительных методов обследования, корректирующей терапии.

Следует указать, что у всех пациентов перед началом лечения выясняли аллергологический анамнез, где, прежде всего, акцентировали внимание на переносимость лекарственных средств, в частности лидокаина. Лицам с положительным аллергологическим анамнезом препарат Кандибиотик не назначался. Тем не менее 38 случаев отмены данного лекарственного средства (0,8%) произошли именно вследствие развития местной аллергической реакции. Этот показатель, на наш взгляд, незначительный, но не следует забывать о лекарственной аллергии и необходимо уделять этому внимание при каждом визите.

■ ВЫВОДЫ

1. Комбинированный препарат Кандибиотик показал себя как высокоэффективное средство при лечении острых и хронических наружных отитов различной этиологии, в связи с включением в состав адекватных противомикробных (хлорамфеникол) и противогрибковых (клотримазол) средств.
2. Болевой синдром, сопутствующий заболеваниям наружного и среднего уха, эффективно и быстро купируется за счет включения в состав Кандибиотика лидокаина в высокой концентрации (20 мг).

3. Многочисленные клинические наблюдения отметили безопасность применения препарата Кандибиотик.
 4. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать препарат Кандибиотик в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения заболеваний наружного и среднего уха.
-

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Zabolotnii D., Zaritskaya I., Vol'skaya O. (2002) Rol' gribov v patologii verhnih dihatel'nih putei i uha [The role of fungi in the pathology of the upper respiratory tract and ear]. *Zhurnal vushnih, nosovih i gorlovih hvorob*, no 5, pp. 2–15.
2. Ovchinnikov Yu., Apostolidi K. (1997) Naruzhnie otiti [External otitis media]. *Vestn. otorinolaringologii*, pp. 47–50.
3. Borisenko O. (2007) Otomikoz: klinika, diagnostika i lechenie [Otomycosis: Clinic, Diagnosis and Treatment]. *Novosti meditsini i farmatsii*, no 16, pp. 16–17.
4. van Asperen I.A., de Rover C.M., Schijven J.F., Oetomo S.B., Schellekens J.F., van Leeuwen N.J. (1995) Risk of otitis externa after swimming in recreational fresh water lakes containing *Pseudomonas aeruginosa*. *BMJ*, vol. 311, pp. 1407–10.
5. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon R.C. (2006) Clinical practice guideline: Acute otitis externa. *Otolaryngology*, vol. 134, pp. 4–23.
6. Okovitii S., Ivkin D., Maligin S. (2012) Medikamentoznaya terapiya naruzhnogo i srednego otita [Medication for external and otitis media]. *Vestn. otorinolar.*, no 1, pp. 52–56.
7. Ryazantsev S., Anikin I., Komarov M. (2012) Mestnaya terapiya diffuznogo otita [Local therapy for diffuse otitis]. *Ros. otorinolar.*, no 2, pp. 184–188.
8. Zavarizin B., Anikin I. (2011) Kandibiotik v lechenii ostrih srednih i naruzhnih otitov [Kandibiotic in the treatment of acute middle and external otitis]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, no 2, pp. 51.
9. Acuin J., Smith A., Mackenzie I. (2003) Interventions for chronic suppurative otitis media. Cochrane Review. CD000473. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
10. Turovskii A., Kryukov A. (2000) Ostroe vospalenie naruzhnogo i srednego uha [Acute inflammation of the external and middle ear]. *Consilium Medicum*, vol. 8, pp. 323–325.
11. Bodmer D., Brors D., Pak K. (2003) Gentamicin – induced hair cell death is not dependent on the apoptosis receptor Fas. *Laryngoscope*, vol. 113, no 3, pp. 452–456.
12. Nikolaev V. (1997) Opit obshego i lokal'nogo primeneniya antigomotoksicheskikh preparatov v otorinolaringologii [Experience of general and local use of antihomotoxic drugs in otorhinolaryngology]. *Biolog Med.*, vol. 1, pp. 34–35.
13. Nicholas R.O., Berry V., Hunter P.A., Kelly J.A. (1999) The antifungal activity of mupirocin. *J Antimicrob Chemother*, vol. 43, no 4, pp. 579–582.
14. Kravchenko D. (2002) Rezul'tati obsledovaniya i lecheniya bol'nih ostrim gnoinim srednim otitom [Results of examination and treatment of patients with acute purulent otitis media]. *Nov otorinolar i logopatol.*, no 1, pp. 77–78.
15. Ovchinnikov A., Hon E., Dzhenzhera G. (2012) Mestnaya antibakterial'naya terapiya pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh naruzhnogo i srednego uha [Local antibiotic therapy for inflammatory diseases of the external and middle ear]. *Vestnik otorinolaringologii*, no 3, pp. 92–94.
16. Puhlik S. (2008) Naruzhnyy otit dlya praktikov [External otitis media for practitioners]. *Meditsina svitu*, no 5.
17. Kokorkin D., Tillya A. (2015) Sravnitel'naya effektivnost' hloramfenikola u bol'nykh s naruzhnym i srednim otitom [Comparative efficacy of chloramphenicol in patients with external and secondary otitis media]. *ZHUNGH*, no 3, pp. 81–87.
18. Laiko A. (1998) *Zhurn. ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney*, no 5, pp. 27–29.
19. Shadrin G.B. (2011) Sovremenniy lechebno-diagnosticheskiy algoritm pri otomikoze [Modern medical-diagnostic algorithm in otomycosis]. *Vestnik otorinolaringologii*, no 6, pp. 113–116.

20. Ryazantsev S., Anikin I., Komarov M. (2012) Opit primeneniya mestnoi kombinirovannoi terapii v lechenii naruzhnogo bakterial'nogo i bakterial'no-gribkovogo naruzhnogo otita [Experience with local combination therapy in the treatment of external bacterial and bacterial fungal otitis externa]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, vol. 4, no 59.
21. Ovchinnikov A. (2004) Opit ispol'zovaniya preparata kandibiotik v otorinolaringologicheskoi praktike [Experience in using the drug candibiotic in otorhinolaryngology practice]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, no 4, pp. 101–103.
22. Jackman A. (2005) Topical antibiotic-induced otomycosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 69, pp. 857–860.
23. Puhlik S. (2012) Ostrii srednii otit. Opit primeneniya preparata Kandibiotik pri ostrom srednem otite [Acute otitis media]. *ZHUNGB*, vol. 5, pp. 37–41.
24. Diskalenko V., Rovkina E., Vinogradova I., Kurmashova L. (2005) Mestnoe primeneniye Kandibiotika pri lechenii bol'nykh hronicheskimi gnoynimi srednim otitom [Local application of Kandibiotics in the treatment of patients with chronic purulent otitis media]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, vol. 1, no 14, pp. 119–121.
25. Puhlik S. (2016) Mestnaya terapiya otitov [Local therapy of otitis]. *Zhurnal vushnih, nosovih i gorlovykh vbozob*, no 1, pp. 60–69.
26. Araviiskii R., Klimko N., Vasil'eva N. (2004) Diagnostika mikofov. Posobie dlya vrachei [Diagnosis of fungal infections. Manual for doctors]. St. Peterburg.
27. Luchihin L. (2008) Vrachebnie oshibki kak sledstvie nekotorykh ob'ektivnykh prichin [Medical errors as a consequence of some objective reasons]. *Vestn otorinolar.*, vol. 1, pp. 8–11.
28. Tarasova G. (2007) Taktika lecheniya bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami uha [Tactics of treatment of patients with inflammatory diseases of the ear]. *Ros otorinolar.*, vol. 1, pp. 202–206.
29. Gatsko Yu., Ovchinnikova L. (2007) Lechenie otomikoza lekarstvennymi zhelatinovymi plenkami. *Med nauka i obrazovanie Urala*, vol. 8, no 5, pp. 79.
30. Pontes Z.B., Silva A.D., Lima E.O. (2009) Otomycosis: a retrospective study. *Braz J Otorinolaringol*, vol. 75, no 3, pp. 367–370.
31. Blomgren K. (2011) Acute external otitis. *Duodecim.*, vol. 127, no 13, pp. 1331–1334.
32. Hopsu E., Narkio-Makela M., Silvola J. (2011) How and when is topical treatment applied into the ear? *Duodecim.*, vol. 127, no 14, pp. 1470–1480.
33. Sox C.M. (2008) Trends in otitis media treatment failure and relapse. *Pediatrics*, vol. 121, pp. 674–679.
34. Kosyakov S., Lopatin A. Ostrii, zatyanutvshiiysya i retsidiviruyushchii srednii otit: vikor lecheniya na rasput'e [Acute, protracted and recurrent otitis media: choice of treatment at the crossroads]. *Consilium Medicum*, vol. 4, pp. 270–274.
35. Chonmaitree T. (2006) Acute otitis media is not a pure bacterial disease. *Clin Infect Dis*, vol. 43, no 11, pp. 1423–1425.
36. Uhari M., Mantysari K., Niemela M. (1996) Meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis.*, vol. 22, pp. 1079–1083.
37. De Castro Junior T. (1998) Acute Otitis Media. *Jux Fed of ORL*, pp. 17–23.
38. Kozlov R. (ed.) (2009) Kratkii spravochnik po antimikrobnoi terapii [A quick reference to antimicrobial therapy]. Smolensk: MAKMAH. (in Russian).
39. Yanov Yu., Ryazantsev S. (2005) Etiopatogeneticheskaya terapiya ostriykh srednykh otitov [Etiopatogeneticheskaya terapiya sharp rect otitov]. *Consilium medicum*, vol. 4, pp. 290–297.
40. Kitsera A., Kitsera A. (2008) Ototoksicheskoe deistvie antibiotikov [Ototoxic action antibiotic]. *Zhinochii likar*, vol. 5, p. 40.
41. Haynes D.S., Rutka J., Hawke M., Roland P.S. (2007) Ototoxicity of ototopical drops an update. *Otolaryngol Clin N Am.*, vol. 40, pp. 669–683.
42. Garaschenko T., Denisova O., Kotov R. (2005) Startovaya antibiotikoterapiya pri ostrom srednem otite i ostrom sinusite u detei [Starting antibiotic therapy for acute otitis media and acute sinusitis in children]. *Vestn otorinolar.*, vol. 3, pp. 82–83.
43. From J., Culpepper L. (1990) Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media, report from international primary care network. *Br Med J.*, vol. 300, pp. 582–588.