

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, Н.Л. КУНЬСКАЯ, д.м.н., профессор, А.В. ГУРОВ, д.м.н., профессор, Г.Н. ИЗOTOVA, к.б.н., М.А. ЮШКИНА, к.м.н., Г.Б. ШАДРИН, к.м.н., С.С. СОКОЛОВ, И.А. ПОПОВА, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕФДИТОРЕНА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО СИНУСИТА

Резюме. Острый синусит является одним из наиболее частых патологических состояний, встречающихся в амбулаторно-поликлинической практике врача-оториноларинголога.

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Спектрацеф у больных с острым бактериальным синуситом.

Выводы. На основании проведенных исследований необходимо отметить быструю клиническую динамику основных симптомов острого гнойного синусита. Среднее значение срока исчезновения основных клинических симптомов заболевания составило 3,7 дня.

Ключевые слова: острый гнойный синусит, антибиотикотерапия, цефдиторен, Спектрацеф.

A.I. KRYUKOV, MD, Prof., N.L. KUNELSKAYA, MD, Prof., A.V. GUROV, MD, Prof., G.N. IZOTOV, PhD in biology, M.A. YUSHKINA, PhD in medicine, G.B. SHADRIN, PhD in medicine, S.S. SOKOLOV, Sverzhovsky Scientific and Research Institute of Otorhinolaryngology of the Moscow Healthcare Department

EFFICIENCY OF CEFDITOREN IN THE TREATMENT OF ACUTE PURULENT SINUSITIS

Abstract. Acute sinusitis is one of the most common pathological conditions encountered in outpatient practice by an otolaryngologist.

Objective of the trial. Study of clinical efficacy and safety of the drug Spectracef in patients with acute bacterial sinusitis.

Conclusions. On the basis of the conducted trials it is necessary to note fast dynamics of the main clinical symptoms of acute purulent sinusitis. The average time of disappearance of the main clinical symptoms of the disease was 3.7 days.

Key words: acute purulent sinusitis, antibiotic therapy, cefditoren, Spectracef.

Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36% составляют пациенты, страдающие синуситом. В Европе частота случаев острого синусита составляет 1–5% в год среди взрослого населения [1–3]. В России острым синуситом ежегодно заболевают порядка 10 млн человек [3, 4]. Это заболевание развивается, как правило, на фоне респираторной вирусной инфекции. Тем не менее выраженная клиническая картина острого синусита почти всегда обусловлена последующей бактериальной инвазией околоносовых пазух. Согласно современным представлениям, основную массу возбудителей острого синусита составляют *S. pneumoniae*, а также *H. influenzae*, значительно реже – прочие виды стрептококков, *M. catarrhalis*. При хроническом синусите микробный пейзаж представлен значительно более широко. Помимо традиционного пневмококка и гемофильной палочки, характерно присутствие представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* и других патогенов [3, 4].

Поиск и анализ эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения острого бактериального синусита является важной и актуальной проблемой современной оториноларингологии. Выбирая препарат для антибактериальной терапии, необходимо быть уверенным в том, что он обладает быстрым бактерицидным эффек-

том, спектр его активности включает в себя возможных возбудителей, а фармакокинетика и фармакодинамика препарата способствуют его накоплению в очаге патологического процесса и не меняют его свойств при прохождении через метаболические барьеры в организме.

В настоящее время основную массу препаратов, применяющихся с целью терапии синуситов, составляют β-лактамы антибиотиков (β-лактамы) – наиболее широко представленная группа современных антибактериальных препаратов, включающая значительное число природных и полусинтетических соединений, характерной чертой каждого из которых является гетероциклическое β-лактамоное кольцо. Мишенью β-лактамам служат так называемые пенициллинсвязывающие белки – транспептидазы прокариотических клеток, обуславливающие процесс поперечного сшивания гетерополимерных цепей пептидогликана, важнейшего структурного компонента клеточной стенки прокариот. Вследствие инактивации транспептидаз становится невозможной сборка полноценной клеточной стенки, и клетка лизируется под избыточным осмотическим давлением цитоплазмы [2].

Спектрацеф (цефдиторен пивоксил) – полусинтетический бета-лактамоный антибиотик, является пролекарством цефдиторена (цефалоспорина третьего поколения). Механизм действия препарата связан с ингибированием

синтеза бактериальной стены благодаря его сродству с пенициллинсвязывающими белками. Широкий спектр активности данного антибиотика в отношении ключевых возбудителей острого гнойного синусита, включая крайне высокую антипневмококковую активность, позволяет рассматривать его как препарат выбора в терапии данных состояний.

При назначении препарата в дозе 200 мг 2 р/сут его плазменная концентрация превышает минимальную подавляющую концентрацию в отношении 90% микроорганизмов (МПК₉₀) для *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes* и чувствительных к пенициллину штаммов *Streptococcus pneumoniae* в течение не менее чем 50% времени от интервала дозирования. Назначение цефдиторена в дозе 400 мг 2 р/день обеспечивает поддержание его концентрации выше МПК в течение 51% времени от интервала дозирования, что превышает МПК в отношении 50% микроорганизмов (МПК₅₀) для *Streptococcus pneumoniae*, резистентного к пенициллину.

Важным преимуществом цефдиторена является его устойчивость к большинству наиболее распространенных хромосомных и плазмидных β-лактамаз грамотрицательных бактерий, вегетирующих параллельно с пиогенным стрептококком и поддерживающих стойкий воспалительный процесс. Препарат обладает высокой биодоступностью и создает надежные бактерицидные концентрации в очаге поражения. По сравнению с другими пероральными цефалоспоридами обладает наиболее высокой активностью в отношении основных респираторных патогенов – *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, в т. ч. резистентного к пенициллину. В целом Цефдиторен по активности *in vitro* был наиболее активным из протестированных антимикробных препаратов, включая амоксициллин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, цефиксим, цефтриаксон и др., в отношении штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ.

К сожалению, в отечественной литературе лишь небольшое количество работ посвящено клинической эффективности цефдиторена в терапии гнойного синусита [5]. Именно этим фактом и была обусловлена цель настоящего исследования.

Цель исследования:

Изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Спектрацеф у больных с острым бактериальным синуситом.

Задачи исследования:

1. Изучение клинической эффективности препарата Спектрацеф у больных с острым бактериальным синуситом;
2. Изучение спектра возбудителей, полученных при выделении чистой культуры в процессе проведения бактериологического метода исследования патологического отделяемого из верхнечелюстной пазухи.
3. Изучение бактериологической эффективности препарата Спектрацеф у больных с острым бактериальным синуситом.

4. Исследование безопасности и переносимости препарата Спектрацеф у больных с острым бактериальным синуситом.

В исследовании участвовали 50 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 19 до 76 лет согласно критериям, которые были установлены протоколом данного исследования.

Все пациенты с установленным диагнозом *острый синусит* с жалобами на головную боль, затруднение носового дыхания, гнойным отделяемым из носа, повышением температуры тела, общую слабость полностью соответствовали критериям включения. Во всех случаях диагноз был подтвержден рентгенологически и результатами диагностической пункции верхнечелюстной пазухи.

Согласно протоколу исследования, а также на основании полученного информированного согласия, все пациенты получали препарат Спектрацеф 200 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней.

Курс антибактериальной терапии дополнялся прочими лекарственными препаратами, включенными в современные клинические рекомендации по терапии гнойного синусита (муколитики, деконгестанты, интраназальные глюкокортикостероиды и др.). Динамику клинической эффективности подтверждали пункциями верхнечелюстных пазух.

Клиническая эффективность. Динамику клинических симптомов (интенсивность головной боли, выделения из носа, затруднение носового дыхания, чувство тяжести/боли в области проекции околоносовых пазух, нарушение обоняния) оценивали на каждом визите пациента. Оценку осуществляли в баллах по 4-бальной шкале: 0 – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом умеренно выражен, 3 – симптом сильно выражен.

Оценку болевой симптоматики также проводили на каждом визите в баллах по 2-бальной шкале: наличие – 1 балл, отсутствие – 0 баллов.

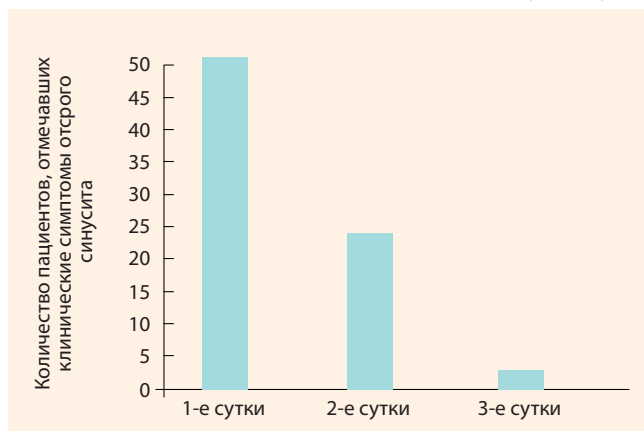
Параллельно с этим на 1 и 3 визите оценивали результаты лабораторных методов исследования (результаты клинического анализа крови и мочи).

Бактериологическая эффективность. Бактериологическую эффективность оценивали на 3 визите по результатам микробиологического исследования аспирата, полученного при пункции верхнечелюстной пазухи. Сравнение проводили с результатами первичного исследования аспирата, полученного на 1 визите пациента. Терапия считалась эффективной в случае эрадикации первоначального возбудителя из патологического очага.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинического исследования

Исследуемую группу составили 50 пациентов (мужчины и женщины), принимавших Спектрацеф, отобранных на основании принципов рандомизации слепым методом. Все указанные пациенты полностью удовлетворяли критериям включения и исключения и завершили обследование полностью. Средний возраст пациентов составил 44 ± 4,3

Рисунок 1. Купирование основных симптомов острого синусита на фоне антибактериальной терапии (n = 50)

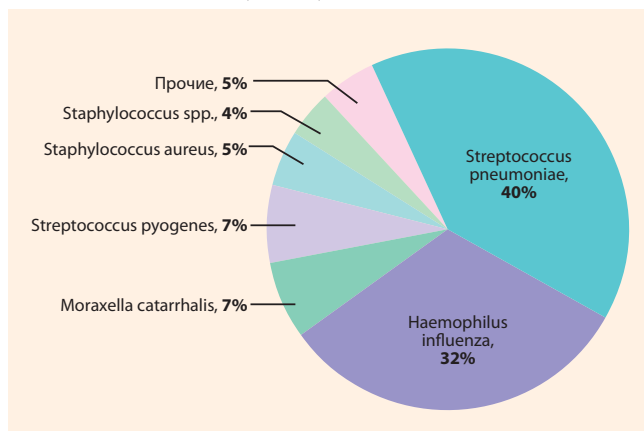
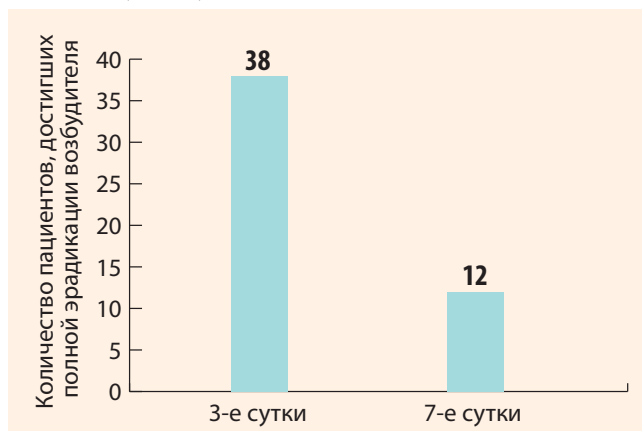
года. При этом в 11 случаях был диагностирован односторонний гайморит справа, в 17 случаях – слева. У 22 пациентов был диагностирован двусторонний гайморит.

Длительность заболевания до обращения к врачу составила в среднем $6 (\pm 1,4)$ дней. Всем указанным пациентам проводилась антибактериальная терапия, по результатам которой была отмечена выраженная позитивная динамика клинической симптоматики (выздоровление), а также эрадикация возбудителя во всех 50 случаях.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что средняя длительность заболевания среди обследованных пациентов составила 5,4 дня.

По результатам оценки клинической симптоматики было отмечено, что уже ко 2 визиту в большинстве случаев (у 27 пациентов) была отмечена выраженная позитивная динамика основных клинических симптомов заболевания (сумма баллов от 0 до 2) (рис. 1).

Полного клинического выздоровления к 7 суткам терапии удалось добиться у 48 больных, у оставшихся 2 пациентов к 7 суткам регистрировали симптомы, соответствующие сумме баллов от 1 до 2 в связи с сохранявшимся снижением обоняния и невыраженным затруднением

Рисунок 3. Микрофлора, выделенная от пациентов с острым синуситом (n = 50)**Рисунок 2.** Динамика эрадикации возбудителей острого синусита (n = 50)

носового дыхания, при отсутствии прочих симптомов острого синусита.

Среднее значение срока исчезновения основных клинических симптомов заболевания составило 3,7 дня.

Чистой промывной жидкости при пункции верхнечелюстной пазухи удалось достичь в 38 случаях уже на третьи сутки (2 пункции) и в 12 случаях к 7 суткам (3 пункции) (рис. 2).

Помимо этого, была отмечена прогрессивная положительная динамика в результатах общего анализа крови (снижение уровня лейкоцитов, СОЭ до нормальных значений, нормализация формулы крови).

В результатах биохимического анализа крови и общего анализа мочи значимых изменений выявлено не было.

Результаты микробиологических исследований

По результатам проведенных исследований у больных с острым гнойным гайморитом наиболее частыми возбудителями явились следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* в 39,8% случаев, *Haemophilus influenzae* в 31,6% случаев. Среди других микроорганизмов выделялись: *Moraxella catarrhalis* (7,6%), *Streptococcus pyogenes* (6,8%), *Staphylococcus aureus* (4,8%), *Staphylococcus spp.* (4,3%), прочие микроорганизмы (среди них *Neisseria spp.*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) составили 5,1% (рис. 3).

Ассоциации микроорганизмов высеивали в 8,6% случаев. При этом тяжесть клинического течения заболевания не зависела от наличия микробных ассоциаций.

Качественный состав микробных ассоциаций был представлен следующими микроорганизмами: 1) *Neisseria subflavia* + *S. viridans*, 2) *H. influenzae* + *S. aureus*, 3) *S. aureus* + *H. parainfluenzae*, 4) *H. influenzae* + *S. viridans*

При микробиологическом исследовании промывной жидкости, полученной при проведении контрольной пункции, роста микроорганизмов получено не было. Таким образом, общий результат бактериологической эффективности соответствует критерию «эрадикация», достигнутому в 100% случаев.

Переносимость


При лечении Спектрацефом побочные эффекты были отмечены у 6 пациентов. В 4 случаях пациенты отмечали тошноту и чувство горечи во рту, 2 больных отметили появление диареи. Необходимо отметить, что побочные реакции не имели прямой связи с приемом препарата, являлись легкими, имели транзиторный характер и ни в одном случае не потребовали отмены препарата.

Заключение

Таким образом, антибактериальный препарат Спектрацеф является крайне эффективным антибиоти-

ком в терапии острого гнойного синусита, при этом клиническая и микробиологическая эффективность препарата по окончании терапии составляет 100%.

На основании проведенных нами исследований необходимо отметить быструю клиническую динамику основных симптомов заболевания. Среднее значение срока исчезновения основных клинических симптомов заболевания составило 3,7 дня.

При этом Спектрацеф удобен для приема и хорошо переносится больными. За время исследования эффективности препарата не было отмечено развития побочных реакций, потребовавших бы отмены препарата. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *PMJ*, 2009, 17(2): 123-131. / Zubkov M.N. Algorithm for treatment of acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tract. *RMZ*, 2009, 17(2): 123-131.
2. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима (супракса) у больных острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 6: 55-58. / Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Kudryavtsev Y.S., Kafarskaja L.I., Izotova G.N. Efficiency of cefixim (suprax) in patients with acute purulent maxillary sinusitis and exacerbation of chronic purulent sinusitis. *Zhurnal Otorinolaringologii*, 2008, 6: 55-58.
3. Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной
4. Крюков А.И., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В. Лечение острого синусита. *PMJ*, 2012, 9: 485-488. / Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Izotova G.N., Talalajko Yu.V. Treatment of acute sinusitis. *RMZ*, 2012, 9: 485-488.
5. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Киселева О.А. Возможности антибактериальной терапии затянувшихся и рецидивирующих форм риногенного синусита, а также синусита с наличием коморбидного фона. *Медицинский совет*, 2016, 6: 12-17. / Kryukov A.I., Kurilskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Oskina, M.A., Kiseleva O.A. Possibilities of antibacterial therapy of prolonged and relapsing forms of rhinogenous sinusitis and sinusitis with the presence of comorbid background. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 6: 12-17.

НАЙДЕНО «МЕСТО ЖИТЕЛЬСТВА» ПРОКРАСТИНАЦИИ

Китайские ученые сумели побороть страсть к занятию неважными делами и определить, где в нашем мозге притаилась прокрастинация. Китайские нейробиологи из Юго-Западного университета в Чунцине подвергли процедуре фМРТ 132 студента своего университета (95 девушек и 37 юношей) со средним возрастом 21,4 года, заплатили каждому по 60 юаней и положили в трехтесловый томограф, предварительно оценив их уровень прокрастинации по Общей шкале прокрастинации (любопытно, что эту шкалу предложил еще в 1986 г. психолог Кларри Лэй в статье под названием «Ну и наконец, моя исследовательская статья про прокрастинацию»). В томографе студентов попросили ничего не делать и находиться в покое. Оказалось, что количество набранных человеком баллов GPS положительно коррелирует с активностью вентромедиальной префронтальной коры и парагиппокампальной коры и отрицательно коррелирует с активностью в передней префронтальной коре. Другими словами, у прокрастинаторов более активна в покое вентромедиальная префронтальная кора (т. е. нижняя и средняя часть коры) и менее активна передняя префронтальная кора. Это неудивительно, поскольку именно в вентромедиальной коре, судя по всему, происходит принятие решений. Любопытно, что еще у прокрастинаторов наблюдается большая связность передней префронтальной и парагиппокампальной коры. Возможно, открытие китайских нейробиологов поможет разработать методы стимуляции головного мозга, позволяющие избавиться от прокрастинации. С другой стороны, возможно, для этого достаточно просто отключить Facebook – как это сделано в Китае.

ОБНАРУЖЕН «ВИНОВНИК» ОТЛОЖЕНИЯ КАЛЬЦИЯ В СТЕНКАХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Группа исследователей из медицинской школы Вашингтонского университета (Washington University School of Medicine) выяснили роль стволовых клеток Gli1 в кальцификации кровеносных сосудов, что характерно для пациентов с хроническим заболеванием почек. Gli1-позитивные клетки находятся в наружном слое артерий и способны превращаться в гладкомышечные, жировые и костные клетки. В норме Gli1 необходимы для заживления поврежденных кровеносных сосудов, поскольку становятся новыми клетками гладких мышц, которые обеспечивают сократительную способность артерий. Однако при хронических заболеваниях почек что-то нарушается в сигнальной системе, и вместо гладкомышечных клеток появляются остеообласты, способствующие «затвердеванию» артерий. При почечной недостаточности повышается артериальное давление, а в крови накапливаются токсины, вызывающие воспаление сосудов. Возможно, Gli1 пытаются «починить» повреждения, но токсичная среда заставляет их превращаться не в тот вид клеток. Препарат, блокирующий клетки Gli1, мог бы лечить кальцификацию сосудов – основную причину смерти пациентов с заболеванием почек. Однако исследователи призывают быть осторожными, чтобы не мешать клеткам Gli1 участвовать в заживлении поврежденных сосудистой стенки.