

ОБОСНОВАННОСТЬ ВЫБОРА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ III ПОКОЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНУСИТА

В статье представлены современные данные о распространенности и этиологии острого риносинусита. Проанализированы принципы рационального выбора антибактериальных препаратов с учетом чувствительности основных возбудителей для терапии риносинусита. Обоснованы преимущества применения при данном заболевании цефалоспоринов, а именно препарата цефиксим (Панцеф®) – перорального цефалоспорина III поколения, сочетающего широкий спектр антимикробной активности, хорошие фармакокинетические свойства, благоприятный профиль переносимости и удобство применения (1 р/сут). Данные клинических исследований препарата Панцеф® рекомендуют его к широкому использованию в оториноларингологии.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, цефалоспорины, риносинусит, цефиксим, Панцеф®.

O.A. EGOROVA, PhD in medicine, Smolensk State Medical University of Ministry of Health of Russia

JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF GENERATION III CEPHALOSPORINS IN THE THERAPY OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

The article provides modern data on the prevalence and etiology of acute rhinosinusitis. The principles of rational choice of antibacterial drugs are analyzed taking into account the sensitivity of the main causative agents for the treatment of rhinosinusitis. The advantages of applying in this disease cephalosporins, namely, cefixime drug (Panzer®) – oral generation III cephalosporin, combining a broad range of antimicrobial activity, good pharmacokinetic properties, a favorable tolerability profile and ease of application (1 tpd). Data from clinical trials of the drug Panzer® recommended it for its wide use in medicine.

Keywords: antibiotic therapy, cephalosporins, rhinosinusitis, cefixime, Panzer®.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Риносинусит (РС) (код МКБ 10 – J 01) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов, с одинаковой частотой встречается как в поликлинике, так и стационаре [1]. Считается, что каждый взрослый человек ежегодно переносит от 2 до 5 эпизодов ОРВИ, из которых 0,5–2% осложняются острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) [2]. В США ежегодно регистрируется до 32 млн случаев РС, что соответствует поражению данной патологией 16% взрослого населения страны [3]. РС в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов, например, только в США ежегодные прямые затраты составляют 5,8 млрд долл., при этом 30,6% экономических издержек связаны с лечением РС у детей в возрасте до 12 лет. Ежегодно число пациентов с воспалением ОНП увеличивается в среднем на 1,5–2%. Острый риносинусит (ОРС) составляет от 9 до 20% всех ЛОР-заболеваний детского возраста. В 10–22% случаев синуситы могут приводить к орбитальным и в 1,4–2,1% – внутричерепным осложнениям [4]. Большое опасение вызывают орбитальные осложнения ОРС, которые являются наиболее частыми и составляют порядка 90% всех осложнений. Высокая распространенность (РС) обусловлена тем, что в настоящее время считается, что любое воспаление слизистой оболочки носа (ринит) сочетается с воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух (синусит). Актуальным становится вопрос о необходимости и рациональности применения антибактериальной терапии (АБТ) [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ РИНОСИНУСИТА

ОРС – острое воспаление слизистой оболочки носа и как минимум одной из околоносовых пазух (ОНП). ОРС обычно вызывается вирусами, иногда осложняется присоединением бактериальной инфекции. Такое состояние называется «острый бактериальный риносинусит» (ОБРС). Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г. ОРС у взрослых пациентов определяется как острое воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП (появившееся внезапно и продолжающееся не более 12 недель), характеризующееся наличием двух или более симптомов, из них обязательным симптомом является заложенность носа или наличие выделений из носа или по задней стенке глотки, а дополнительными признаками – боль или давление в области лица и гипосмия или anosmia [5]. В Руководстве по ведению взрослых и детей с ОБРС Американского общества по инфекционным болезням IDSA предложены сходные, но более детализированные клинические критерии постановки диагноза риносинусита (табл. 1) [6]. Диагноз считается правомочным при наличии не менее 2 «основных» симптомов или 1 «основного» и не менее чем 2 «дополнительных» симптомов [6].

В соответствии с традиционной классификацией риносинуситов, принятой в РФ и в США, в целях оптимизации лечебной тактики выделяют острый РС (длительность < 4 недель): острый вирусный РС и острый бактериальный РС; подострый РС (длительность симптомов от 4 до 12 недель);

Таблица 1. Критерии постановки диагноза рино-синусита [62]

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> Гнойные выделения из полости носа Гнойные выделения по задней стенке глотки Заложенность носа Чувство распирания, давления или боль в области лица Гипосмия или anosmia Лихорадка 	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Боль, чувство давления или распирания в ухе Галитоз Боль в зубах Кашель Утомляемость

хронический РС (длительность симптомов > 12 недель); острый рецидивирующий РС (более 4 эпизодов РС за год). Современные Европейские Рекомендации EPOS 2012 г. выделяют острый РС, который подразделяется на острый вирусный и острый бактериальный РС, и хронический РС с полипозом или без полипоза околоносовых пазух (продолжительность симптомов более 12 недель) [6].

На основании представленных критериев постановки диагноза становится очевидным, что понятие «острый риносинусит» охватывает широкий спектр различных нозологических состояний – от банальной ОРВИ до тяжелой бактериальной инфекции. При ОРВИ почти в 90% случаев поражаются ОНП [7]. Это подтверждается данными рентгенологических исследований, при которых выявляется отек слизистой оболочки и застой секрета. В связи с этим становится актуальной точка зрения о целесообразности назначения антибиотиков при установлении диагноза ОБРС [2].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Известно, что подавляющее большинство случаев ОРС обусловлено вирусной инфекцией, однако антибактериальные препараты (АБП) назначаются почти в 80% случаев при обращении пациента к врачу, что составляет более 20% всех назначений антимикробных препаратов и делает ОРС пятой по частоте причиной назначения антибиотиков в амбулаторной практике [8]. В рекомендациях IDSA 2012 г. особо подчеркивается, что частота назначения АБП при ОРС является явно избыточной, учитывая, что, по данным плацебо-контролируемых исследований, около 70% случаев ОРС заканчиваются выздоровлением без применения антибиотиков [9]. Поэтому одной из основных задач при ведении пациентов с ОРС является выделение групп пациентов, которым показано назначение АБП.

Пациентам с ОБРС показана АБТ. Таким образом, основное место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального РС отводится анализу клинической картины заболевания. На основании классической работы Gwaltney с соавт. [10], в которой было изучено естественное течение риновирусной инфекции, в качестве суррогатных критериев для постановки диагноза ОБРС были пред-

ложены: 1) сохранение симптомов заболевания более 7–10 дней или 2) появление «второй волны» симптомов после 5-го дня заболевания [4, 6]. Несомненным достоинством руководства IDSA 2012 г. является включение третьего критерия для диагностики ОБРС и назначения АБТ с начала заболевания при выраженности симптомов (лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ и гнойных выделений из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания [6].

В результате проведенных исследований установлено, что назначение АБП показано одному ребенку из пяти с ОРС. Однако при использовании правильных критериев диагностики ОБРС (близким к проведенным выше) спонтанное разрешение заболевания происходит значительно реже, чем выздоровление на фоне АБТ [11]. На основании этих данных IDSA рекомендует назначать АБТ при установленном диагнозе ОБР [6].

Основаниями для выбора АБП для эмпирической терапии ОБРС, прежде всего, должны служить:

- 1) высокая активность антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей ОБРС и отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности;
- 2) подтвержденная эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях.

Ведущими препаратами в РФ для амбулаторного лечения ОБРС у взрослых и детей на сегодняшний день являются аминопенициллины, однако, следуя рекомендациям, цефалоспорины наравне с пенициллинами занимают ведущее место в оториноларингологии.

ВЫБОР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Цефалоспориновые антибиотики применяются в клинической практике с начала 60-х годов, и за эти годы синтезировано более 50 препаратов этой группы. В настоящее время цефалоспорины могут выступать на первый план при лечении ОБРС как в стационаре, так и в амбулаторной практике; в большинстве случаев им отдается предпочтение в схемах начальной эмпирической терапии у взрослых и у детей. Сравнительная природная антимикробная активность цефалоспоринов против основных патогенов ОБРС представлена в таблице 2 [12]. Успех терапии цефалоспоринами объясняется наличием широкого спектра их антимикробной активности, бактерицидным механизмом действия, лучшей защищенностью препаратов от бета-лактамаз по сравнению с некоторыми другими группами антибактериальных средств, хорошей переносимостью, простотой и удобством дозирования.

В последние годы внимание врачей привлечено к полусинтетическому оральному цефалоспориновому антибиотику III поколения цефиксиму. Согласно Евразийским клиническим рекомендациям в амбулаторной практике по стратегии и тактике рационального применения антимикробных средств, препаратами первой линии при лечении ОР у взрослых пациентов являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, препаратами второй линии – цефиксим, цефдиторен, препаратами третьей линии – джозамицин, кларитромицин, левофлокс-

Таблица 2. Сравнительная природная антимикробная активность пероральных цефалоспоринов [12]

Препарат	Микроорганизмы				
	грамположительные		грамотрицательные		
	стрептококки, пневмококки	стафилококки	<i>H. influenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i>	другие
Цефалексин	+	++	0	+/-	0
Цефадроксил	+	++	0	+/-	0
Цефаклор	++	++	+/-	+/-	0
Цефуроксим аксетил	++	++	+	+	0
Цефтибутен	+/-*	0	++	++	+**
Цефиксим	++	0	++	++	+**
Цефподоксим проксетил	++	+/-	++	++	+**

* Отсутствие активности против пневмококков. – ** Отсутствие активности против *Serratia spp.*, *E. cloacae*, *C. freundii*.

сацин, моксифлоксацин. Цефалоспориновые антибиотики, а именно цефиксим, являются препаратами II линии в терапии ОБРС. Назначение цефиксима показано при аллергии на аминопенициллины, при предшествующем приеме АБ в течение 3 месяцев, а также при неудаче лечения амоксициллином [13]. Цефиксим включен в методические рекомендации по лечению заболеваний верхних дыхательных путей и уха [14].

Цефиксим – первый пероральный цефалоспорин III поколения, применяемый в медицине с 1987 г. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке цефиксим представлен фармакокомпанией «АЛКАЛОИД АО» (Республика Македония) под торговым названием Панцеф®. Цефиксим является высокоэффективным и безопасным препаратом, разрешен у детей с 6 месяцев, а также характеризуется удобным приемом дозирования – 1 р/сут. Цефиксим предназначен для орального применения, характеризуется среднепродолжительной фармакокинетикой. Действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Он характеризуется широким спектром действия и высокой активностью против *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, в т. ч. бета-лактамазообразующих, при этом к цефиксиму чувствительны также штаммы *H. influenzae*, устойчивые к аминопенициллинам и цефалоспорином I поколения. Препарат также обладает активностью в отношении широкого круга микроорганизмов, представляющих семейство *Enterobacteriaceae*. In vitro цефиксим активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus agalactiae*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*. In vitro и в услови-

ях клинической практики цефиксим активен в отношении грамположительных бактерий – *S. pneumoniae*, *St. pyogenes*, грамотрицательных бактерий – *H. influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Панцеф® устойчив к действию бета-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Антибиотик имеет замещающую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. Это обеспечивает по сравнению с представителями I–II поколений цефалоспоринов высокую стабильность к бета-лактамазам широкого спектра действия, хромосомным (BRO-1 и BRO-2, продуцируемым *M. catarrhalis*) и плазмидным (TEM-1 и ROB-1 *H. influenzae*). Введенная метоксииминогруппа определяет дополнительную устойчивость к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Винильная группа в 3-й позиции обеспечивает улучшенную абсорбцию, но резко снижает антистафилококковую активность цефалоспорином. Именно благодаря введению винильной группы цефиксим не имеет кислого вкуса и характеризуется хорошей интестинальной переносимостью [15].

При приеме внутрь биодоступность препарата Панцеф® составляет 40–50% независимо от приема пищи, максимальная концентрация достигается через 4 ч (табл. 3). При приеме цефиксима вместе с пищей максимальная концентрация в сыворотке достигается быстрее на 0,8 ч. Связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминами, составляет 65%. Около 50% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч, около 10% дозы выводится с желчью. Период полувыведения зависит от дозы и составляет 3–4 ч. У пациентов с нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина 20–40 мл/мин) период полувыведения увеличивается до 6,4 ч, при клиренсе креатинина 5–10 мл/мин – до 11,5 ч. С фармакодинамической точки зрения эффективность цефиксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4–5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в очаге инфекции ($ft > МПК$). Для оптимального бактерицидного эффекта бета-лактамогического антибиотика необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50–60%. С этой точки зрения цефиксим даже при однократном суточном приеме обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей: *H. influenzae* (МПК для чувствительных штаммов ≤ 1 мкг/мл) [16], чувствительного к пенициллину *S. pneumoniae* (PSSP) (МПК ≤ 1 мкг/мл) и *M. catarrhalis*.

Панцеф® характеризуется хорошей переносимостью. Нежелательные явления встречаются относительно редко в виде диареи, тошноты, кожной сыпи. Клинически значимых лекарственных взаимодействий препарата Панцеф® с другими лекарственными средствами не определяется.

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг суточная доза составляет 400 мг 1 р/сут или по 200 мг 2 р/сут. Детям в возрасте от 6 мес. до 12 лет препарат назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг массы тела 1

Таблица 3. Фармакокинетические параметры пероральных цефалоспоринов [16]

Параметр	Цефалексин	Цефадроксил	Цефаклор	Цефуроским аксетил	Цефиксим	Цефтибутен	Цефподоксим проксетил
C_{\max} , мкг/мл	18	16	13	8–9	4	15	4
Абсолютная биодоступность, %	90	100	90	40–60	40–50	95	50
Влияние пищи на всасывание	Нет	Нет	Снижение	Увеличение	Нет	Снижение	Увеличение
Связь с белками плазмы, %	10	20	25	35	70	63	40
$T_{1/2}$, ч	0,9	1,2	0,8	1,3	3,7	2,5	2,2
Основной путь элиминации	Почки	Почки	Почки	Почки	50% – почки	Почки	Почки
Коррекция дозы при тяжелой ХПН	+	+	+	+	+/-	+	+
Интервал дозирования, ч	6	12	8	12	24	12–24	12

Примечание. C_{\max} – максимальные концентрации в крови, $T_{1/2}$ – период полувыведения.

раз в сутки или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом, однако применение АБП более 10 дней у пациентов с неосложненным ОБРС не рекомендуется.

Пациентов с тяжелыми формами ОРС обычно госпитализируют и проводят ступенчатую терапию: вначале внутривенное введение (в течение 3–4 дней) амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов II–III поколений, а затем пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата, например цефиксима. Длительность АБТ обычно составляет 7–10 дней [7].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАНЦЕФ® ПРИ ОРС

Панцеф® высокоэффективен против основных возбудителей ОБРС. По данным многочисленных исследований, ОБРС вызывают т.н. «респираторные патогены» – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43%, 22–35% и 2–10% случаев соответственно (табл. 4) [6]. Наиболее значимым из этих микроорганизмов является пневмококк – *S. pneumoniae*, т.к. частота спонтанной эрадикации данного патогенна при ОБРС составляет всего 30%, в то время как для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 60% и 80% соответственно, а для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки, включая *S. pyogenes*, и для *S. aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50/50 [17].

Имеющиеся на сегодняшний день данные по антибиотикорезистентности перечисленных возбудителей существенно разнятся не только для различных стран мира, но и для отдельных областей внутри страны [17, 18, 19, 20]. В частности, по данным зарубежных исследований, в США отмечается высокая частота резистентности респираторных возбудителей к пенициллинам и макролидам [17–19, 21]. Крайне высокие цифры резистентности отмечены в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Корея, Тайвань). В многоцентровом исследовании Hsueh с соавт. [22] показал, что

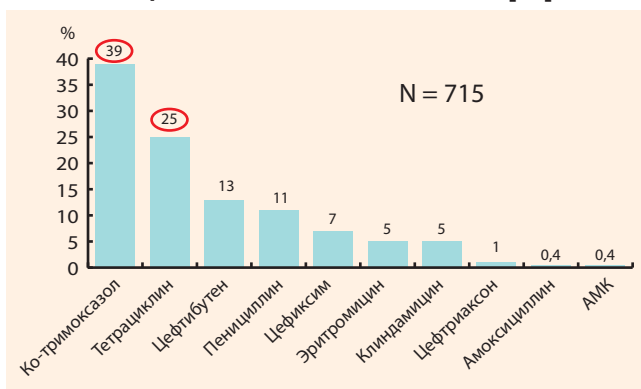
частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, достигала 60%; распространенность изолятов *S. pneumoniae*, резистентных к макролидам, составила 91%, а штаммов *H. influenzae*, вырабатывающих бета-лактамазы и устойчивых к ампициллину, – 70%. В Европе отмечаются значительные географические различия в частоте резистентности респираторных патогенов к пенициллинам и макролидам: более благополучная картина наблюдается в Скандинавских странах, в то время как в Испании, Греции и Франции частота выделения пневмококков, устойчивых к пенициллину и макролидам, составляет 25% и более [23]. Сходная ситуация отмечается и с резистентностью штаммов *H. influenzae* [24].

В РФ ситуацию с антибиотикорезистентностью респираторных возбудителей можно рассматривать как относительно благополучную [19, 20]. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в России в среднем составляет 11,2%, причем основную массу (9,1%) составляют штаммы с умеренной резистентностью к пенициллину (с МПК пенициллина 0,125–1 мг/л) [19]. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к макроли-

Таблица 4. Этиология ОБРС у взрослых пациентов по данным микробиологического исследования материала, полученного при пункции пазух [6]

Возбудитель (частота выделения в %)	Данные исследований, проведенных до 2000 г.	Данные исследований, выполненных в 2010 г.
<i>S. pneumoniae</i>	30–43	38
<i>H. influenzae</i>	31–35	36
<i>M. catarrhalis</i>	2–10	16
<i>S. pyogenes</i>	2–7	4
<i>S. aureus</i>	2–3	13
Возбудитель не выделен	40–50	36

Рисунок 1. Частота выделения нечувствительных к АБП штаммов *S. pneumoniae* в РФ в 2006–2009 гг. [20]



дам, в РФ увеличивается. В нашей стране также отмечается высокая резистентность *S. pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. У штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ, частота продукции бета-лактамаз, по данным различных исследований, варьирует от 5 до 9% [20]. Среди изолятов *H. influenzae* также распространены штаммы, резистентные к ко-тримоксазолу. Активность цефиксима в отношении пневмококка достаточно высокая. Цефиксим по уровню антипневмококковой активности превосходит цефтибутен. Цефиксим эффективно подавляет жизнедеятельность исключительно чувствительных к пенициллину штаммов [25]. Активность цефиксима против пневмококка представлена на рисунке 1: только 6,8% штаммов в 2006–2009 гг. были нечувствительны, при этом его МПК₉₀, составлявшая 1 мг/л, находилась в диапазоне чувствительности [20]. Активность цефиксима к *H. influenzae* составляет 100% (рис. 2) [20, 26].

При лечении больных ОБРС, вызванным *H. influenzae*, следует иметь в виду, что спонтанная эрадикация патогена (при применении плацебо) достигает 50%. На этом фоне активность амоксициллина (38–63% эрадикации при приеме в дозах 40–80 мг/кг/сут) не достаточна для подавления возбудителя. Если *H. influenzae* продуцирует бета-лактамазы, эффективность амоксициллина составляет лишь 62% случаев. Высокая активность цефиксима против *H. influenzae* установлена достаточно давно [27]. С течением времени антигемофильная активность цефиксима в отличие от ряда других бета-лактамов не уменьшилась, что связывают с эффективным преодолением распространенных механизмов устойчивости и высокой степенью сродства к пенициллинсвязывающим белкам. О высоком потенциале цефиксима свидетельствуют многие исследования, которые показывают, что за период 2002–2004 гг. по антигемофильной активности цефиксим не уступает респираторным фторхинолонам, входя в группу лидеров. Активность цефиксима в 32 раза превышает таковую цефуроксима и в 128 раз – цефаклора [15].

Панцеф® является эффективным АБП для терапии ОБРС, вызванного редкими возбудителями, такими как стрептококки группы А и С, зеленящие стрептококки, пептострептококки, другие моракселлы и *Eikenella corrodens*. Около 90–98% клинических штаммов *M. catarrhalis* синте-

зируют бета-лактамазы, преимущественно хромосомные BRO-1, BRO-2. Цефиксим эффективно противостоит гидролизу, сохраняя неизменно высокую активность против возбудителя [15].

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЦЕФИКСИМУ

Исследования российских и зарубежных ученых подтверждают высокую эффективность цефиксима при лечении ОБРС как у взрослых, так и у детей [28–32].

В открытом исследовании, включающем 73 взрослых пациента с подтвержденным рентгенологически диагнозом ОБРС, которые получали цефиксим 400 мг 1 р/сут в течение 10 сут., клиническая и бактериологическая эффективность составила 84%. Гемофильная палочка, пневмококк и *Branhamella (Moraxella)* были основными возбудителями ОБРС, что составило 65% от всех бактериальных изолятов. Микробиологическая эрадикация составила 84% после лечения. При последующих контрольных визитах пациентов после завершения АБТ цефиксимом рецидивов ОБР не наблюдалось [30].

Работа по эффективности и безопасности цефиксима была показана в США в многоцентровых клинических исследованиях с участием 118 взрослых пациентов с ОРС или обострением хронического синусита. Пациенты получали цефиксим в суточной дозе 400 мг однократно в течение 10 дней. Завершили исследование 106 пациентов. Клиническое выздоровление и улучшение было достигнуто у 90% пациентов после проведенного лечения. При повторной оценке состояния здоровья пациентов спустя 2 недели после завершения лечения у 91% пациентов было длительное клиническое выздоровление или улучшение. До приема препарата всем пациентам были выполнены пункции верхнечелюстных пазух: патогены были выделены из 76 синусов (66%), наиболее распространенными возбудителями были гемофильная палочка, альфа-гемолизный стрептококк, пневмококк. Данная терапия цефиксимом привела к эрадикации возбудителя в 86% случаев. Цефиксим был эффективным АБП при лечении ОБРС у взрослых и хорошо переносился больными [29].

Рисунок 2. Частота (%) выделения нечувствительных к АБП штаммов *H. influenzae pneumoniae* в РФ в 2014 г. [26]



Проведенное открытое многоцентровое исследование в Индии для оценки эффективности, переносимости и безопасности цефиксима у 209 взрослых пациентов с диагнозом ОБРС или обострение хронического синусита продемонстрировало в 90% случаев хорошую эффективность препарата. Около 89,5% пациентов сообщили об очень хорошей переносимости препарата. Клиническое выздоровление было достигнуто в 99,9% случаев. Таким образом, данное исследование подтверждает отличную эффективность цефиксима в лечении пациентов с синуситом. Эти результаты сопоставимы с результатами лечения цефиксим 400 мг перорально в 2 приема [28].

По данным исследования, проведенного в Венгрии, эффективность лечения цефиксимом заболеваний ИДП при приеме 1 р/сут составила 100% у детей, страдавших ОБРС, 92,6% у больных с острым тонзиллофарингитом, 96,0% у пациентов с острым гнойным средним отитом, 98% – при обострении хронического бронхита, 100% – при пневмонии [31].

Отечественные авторы продемонстрировали высокую эффективность цефиксима в лечении больных с различными формами синуситов, в том числе на фоне бронхиальной астмы [33]. Частота положительных результатов терапии цефиксимом превышала таковую при лечении амоксициллином и цефазолином и была сопоставима с таковой для амоксициллина/клавуланата [34].

Клиническая эффективность препарата цефиксим у 21 пациента в возрасте от 3 до 11 лет с различными фор-

мами острого риносинусита составила 95% [32]. Длительность симптоматики до обращения к врачу колебалась от 1 до 13 дней, в среднем первый визит к врачу состоялся на 7,5 дня от появления первых симптомов. Характер течения заболевания был оценен как острый у 21 (100%) пациента; тяжесть течения заболевания как легкая у 7 (33,3%) и среднетяжелая у 14 (66,7%) пациентов. Выздоровление фиксировалось на 5–9-й день от начала лечения. Средняя продолжительность приема препарата цефиксим составила 6,9 дня.

Заслуживает внимания исследование, проведенное М.А. Панякиной с коллегами, по оценке эффективности и безопасности препарата цефиксим для больных ОБРС. Под наблюдением находились 83 пациента (49 женщин и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст – $34,5 \pm 6,2$ года) с диагнозом ОБРС, подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. В группе 1 (38 пациентов) схема лечения предусматривала назначение амоксициллина/клавуланата перорально в дозировке 875 мг/125 мг 2 р/сут, в группе 2 (45 пациентов) назначали цефиксим перорально в дозировке 400 мг 1 раз/сут. Согласно полученным результатам, в основной группе выраженность симптомов ОБРС достоверно уменьшалась к 3-м суткам терапии, положительная динамика клинических проявлений прогрессировала к 5-м суткам и стабильно сохранялась к 7-му дню лечения. Для пациентов группы сравнения динамика

ПАНЦЕФ®

цефиксим

- Цефалоспорин третьего поколения
- Применяется у детей с 6 месяцев
- Возможность применения при беременности
- Пероральный прием 1 раз в сутки



реклама
РУ № ЛСР – 009444/09, РУ № ЛСР – 001308/09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

клинических данных была аналогичной, что позволило достичь сравнимой итоговой эффективности лечения в обеих группах ($p > 0,05$). Вместе с тем цефиксим характеризовался лучшим профилем безопасности за счет меньшего числа побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. Высокая приверженность лечению цефиксимом обеспечивается возможностью однократного приема препарата и не влияет на итоговую эффективность лечения [35].

КОМПЛАЕНТНОСТЬ

Возможность однократного приема – важное свойство препарата Панцеф®, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов и, несомненно, эффективность лечения. Последнее заключение исходит из фармакокинетической/фармакодинамической концепции, основными требованиями которой является надежное перекрытие тканевой концентрацией препарата МПК для возбудителя в течение определенного времени [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшее значение при ОБРС имеет немедленно начатое лечение и правильно подобранная терапия с высокой клинической и бактериологической эффективностью. АБП в оториноларингологической практике должны быть высокоэффективными, безопасны и хорошо переноситься пациентами. Рациональное использование антибиотиков предупреждает развитие резистентности, уменьшает продолжительность заболевания и предупреждает развитие осложнений. Оральные цефалоспорины III поколения существенно расширили возможности лечения ОРС в стационаре и амбулаторной практике и позволили разработать более экономичную систему лечения за счет резкого сокращения сроков парентерального введения антибиотиков путем перехода на оральные формы цефалоспоринов того же ряда. Препарат цефиксим (Панцеф®) отличается высокой бактериальной эффективностью, хорошей переносимостью, удобство перорального приема. Он успешно используется в оториноларингологической практике для лечения ОРС.



ЛИТЕРАТУРА

- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*, 2011, 49 (3): 264-71.
- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(1 Suppl): 1-45.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozer JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): e72-e112.
- Крюков А.И. Лечебно-диагностическая тактика при остром бактериальном синусите: метод. рек. М., 2002. 12 с.
- Gill JM, Fleischut P, Haas S, et al. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Fam Med*, 2006, 38: 349-54.
- Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2008, 371: 908-14.
- Gwaltney JMJr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA*, 1967, 202: 494-500.
- Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 1986, 77: 795-800.
- Суворова М.П., Яковлев С.В. Современное значение пероральных цефалоспоринов. *Consillium Medicum*, 2002, 4(4): 358-61.
- Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016, 144 с.
- Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации. СПб.: Полиформ Групп, 2015. 44 с.
- Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2008, 10(3): 271-289.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing, Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA. 2007.
- Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(3 Suppl): 47S-54S.
- Rybak MJ. Increased bacterial resistance: PROTEKT US – an update. *The Annals of pharmacotherapy*, 2004, 38(9 Suppl): S8-S13.
- Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
- Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consillium Medicum*, 2007, 9(1).
- Sahm DF, Benninger MS, Evangelista AT, et al. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136(3): 385-9.
- Hsueh PR, Huang WK, Shyr JM et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 14 oral antibiotics. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(9): 664-70.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). EARS Annual Report 2008.
- Gracia M, Diaz C, Coronel P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005-06: results of the Cefditoren Surveillance Study. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(5): 1180-1.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.*, 2010, 12(4): 329-341.
- Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. и группа исследователей проекта ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.*, 2010, 16(1): 57-69.
- Stone JW, Linong G, Andrews JM, et al. Cefixime, invitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 23: 221-8.
- Dongre N, Ghai H, Kulkarni S, et al. Mumbai 400022 Study of efficacy and tolerability of cefixime in sinusitis. *The Indian Practitioner*, 2002 Feb, 55(2): 87-91.
- Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, Kimmelman CP, Parnes SM, Marinaccio AT, Kohlbrenner VM. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J*, 1993, 86(3): 329-333.
- Gehanno P, Boucot I, Berche P, Uhlich J. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis. *Drugs*, 1991, 42(Suppl. 4): 19-24.
- Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Department of Medicine and Clinical Pharmacology, Peterfy Teaching Hospital. *Hungary Chemotherapy*, 1998 Sep, 44(Suppl 1): 31-4.
- Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Ермилова Н.В., Богомильский М.Р. Эффективность перорального цефалоспорины III поколения при ЛОР-патологии у детей. *Лечащий врач*, 2014, 10: 52.
- Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И., Колбанова И.Г. Влияние эффективного лечения бактериального риносинусита на течение сопутствующей бронхиальной астмы. *Лечащий врач*, 2007, 8: 9-13.
- Белов Б.С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций. *РМЖ*, 2013, 3.
- Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Мирошников Н.А. О целесообразности применения цефиксима для лечения больных острым бактериальным риносинуситом. *Фарматека*, 2013, 4.
- Фокин А.А. Роль цефалоспоринов в терапии внебольничных инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей (на основе данных по чувствительности возбудителей в России). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2010, 12(2): 146-153.