

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

ПРЕПАРАТОМ ЦЕФДИТОРЕН

Острый риносинусит относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее.

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.

Ключевые слова: острый риносинусит, антибактериальные препараты, Спектрацеф, цефдиторен.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., N.N. KHAMGUSHKEEVA, PhD in Medicine, S.A. EREMIN, PhD in Medicine
Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech», Saint-Petersburg, Russia
ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE RINOSINUSITIS BY CEFDITOREN

Abstract. Acute rhinosinusitis is one of the most common human diseases, and this problem becomes more important every year. Generally this disease develops against the background of a respiratory viral infection. Although the pronounced clinical picture of acute sinusitis is almost always associated with the fact that it contains bacterial invasion of the paranasal sinuses.

Keywords: acute rhinosinusitis, antibiotics, cefditoren, Spectracef.

Острый риносинусит считается одним из 10 наиболее распространенных диагнозов в амбулаторной практике. До 15% взрослого населения в мире страдают различными формами данного заболевания. В странах Европы риносинуситы ежегодно возникают у каждого седьмого человека (EPOS, 2012). В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год (IDSA, 2012), а в России – свыше 10 млн случаев в год [1, 2]. По мнению некоторых авторов, реальная заболеваемость риносинуситом еще выше, но не все случаи регистрируются в связи с тем, что многие пациенты не обращаются за врачебной помощью при легкой степени течения заболевания [7]. Он занимает 5-е место среди заболеваний, по поводу которых назначаются антибиотики; в США на покупку антибиотиков ежегодно тратится около 6 млрд долл. [1].

В условиях выраженного отека, блокады естественно-го соустья, стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции [3]. При невылеченном синусите инфекция иногда распространяется за пределы пазух, приводя к серьезным осложнениям. Чаще это случается при инфицировании лобной и решетчатой пазух; более всего осложнениям подвержены дети. Распространение инфекции через заднюю стенку фронтального синуса приводит к внутричерепным осложнениям, таким как менингит, субдуральная эмпиема или абсцесс передней доли. При воспалении решетчатой пазухи инфекция распространяется через тонкую кость бумажной пластинки, приводя к поражению глазницы, сопровождающемуся целлюлитом и орбитальным абсцессом. Нелеченные инфекции глазницы почти всегда ведут к слепоте. Антибактериальная терапия риносинусита выступает единственным решением в борьбе с недугом [1, 2, 4].

Среди бактериальных возбудителей острого синусита наиболее значимыми в настоящее время являются так называемые «респираторные патогены» – *Haemophilus influenzae* (26–47%), *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%), реже – β-гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *St. pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *St. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%). Нельзя забывать о наиболее редких возбудителях синусита (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*), участвующих в поддержании активного воспаления в пазухе и способствующих развитию хронического воспаления [3, 11].

Назначение системных антибиотиков при остром синусите имеет следующие показания:

1. Симптомы инфекции верхних дыхательных путей не купируются, или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, или большинство симптомов, присутствовавших на момент начала заболевания (ринорея, назальная обструкция, ночной кашель, лихорадка), сохраняются более 10 дней.
2. Выраженные симптомы на момент начала заболевания – высокая лихорадка, наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области придаточных пазух носа, сохраняющиеся в течение 3–4 дней (повышенный риск развития риногенных внутричерепных осложнений).
3. Симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей полностью или частично купировались в течение 3–4 дней, однако вновь отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов.

Основной целью лечения острого бактериального синусита является эрадикация возбудителя. Прекращение при-

ема препаратов пациентами при улучшении самочувствия может снизить эффективность консервативного лечения в связи с неполной эрадикацией возбудителя, что может привести к рецидиву риносинусита, а в некоторых случаях к формированию резистентных штаммов возбудителя.

В этой связи предпочтение в назначении антибактериального препарата должно отдаваться препаратам, обладающим быстрым бактерицидным эффектом [3–5, 11, 13]. При этом критериями эффективности лечения являются в первую очередь динамика основных симптомов синусита (локальной боли или дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа, температуры тела) и общее состояние больного [5].

Результаты исследований по оценке чувствительности пневмококков к макролидам в Российской Федерации показали нарастание резистентности выше приемлемого 20%-ного порога, например в Москве до 26%, в Санкт-Петербурге до 31,2% [19, 20]. Также необходимо отметить низкую природную активность макролидов в отношении гемофильной палочки, второго по частоте респираторного патогена [21, 22]. Долгое время сдерживающим фактором более широкого применения части пероральных цефалоспоринов (цефиксим, цефтибутен) являлась их невысокая антипневмококковая активность [8, 12, 15]. Постоянный рост дозировок амоксициллина совместно или без ингибиторов бета-лактамаз, ввиду необходимости повышения их микробиологической активности, привел к появлению новых форм в режиме 4 г/сут по амоксициллину, близком к максимально допустимому порогу не более 6 г/сут по амоксициллину для взрослых и детей старше 12 лет [8, 17]. Похожая ситуация наблюдается с повышением доз респираторных фторхинолонов, например левофлоксацина, – от 250 до 500 мг и от 750 до 1 000 мг за прием [8, 17].

На основании этих данных с учетом наиболее «популярной» микрофлоры внебольничных инфекций, антибиотикорезистентных особенностей пациента разработаны принципы выбора препарата (табл.).

Антибактериальные препараты для лечения острого синусита у взрослых представлены крайне широко. Только в России на 2012 г. зарегистрировано 458 коммерческих названий препаратов, они представлены 58 международными патентованными названиями, однако относятся все эти препараты только к 8 фармакологическим группам [3, 10]. Несмотря на то что в настоящее время не прекращаются поиски принципиально новых антибиотиков, значительного прорыва в данной области не происходит. В основном развитие антибактериальных препаратов проводится путем усовершенствования имеющихся препаратов, способов их доставки и разработки новых химических веществ внутри определенной группы. Это позволяет разнообразить имеющиеся лекарственные средства и снизить риски развития устойчивости к препарату. Так, добавление клавулановой кислоты к синтетическим и полусинтетическим пенициллинам позволило значительно повысить их эффективность в отношении ставших устойчивыми вариантов микрофлоры и выделить новую подгруппу ингибиторозащищенных пенициллинов. Однако вместе с

положительными свойствами препараты, содержащие клавулановую кислоту, несут и отрицательные эффекты, что ограничивает их применение [8, 9, 11]. Так, высокая токсичность макролидов по отношению к печени не позволяет вывести их как основной антибиотик в лечении неосложненных респираторных инфекций верхних дыхательных путей [9, 11]. Поэтому особая роль отводится разработке внутри групп антибиотиков принципиально новых препаратов, потенцирующих положительные эффекты группы и уменьшающих негативные [10].

Особое внимание необходимо обращать на регионарные особенности микробного пейзажа, учитывая уровень резистентности микрофлоры. Так, во многих зарубежных источниках ко-тримоксазол относится к препаратам, высокоэффективным в лечении острого синусита, однако в России антибиотикорезистентность к данному препарату значительно превышает 20%-ный предел, что не позволяет рекомендовать его для эмпирической терапии [11].

Одними из наиболее перспективных групп антибиотиков, применяемых при респираторных бактериальных инфекциях, являются цефалоспорины III поколения, и в частности Спектрацеф (цефдиторен), недавно появившийся на российском рынке.

Важное структурное отличие Спектрацефа от всех остальных цефалоспоринов II–III поколения – наличие метилтиазолиновой группы, обеспечивающей повышение активности против грам(+)–бактерий и очень высокую аффинность цефдиторена в отношении пенициллин-связывающего белка ПСБ2Х пневмококка. Активность цефдиторена, как и всех бета-лактамов, является время-зависимой; для цефалоспоринов целевое значение $t > \text{МПК}$, необходимое для развития бактерицидного эффекта и

Таблица. Принципы выбора антибиотика с учетом микрофлоры внебольничных инфекций и антибиотикорезистентности

Показание	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Цефдиторен Цефиксим Цефуросим аксетил
Аллергия на β-лактамы		Азитромицин Джозамицин Кларитромицин Левофлоксацин Моксифлоксацин
Риск АБ-резистентности* или неэффективность стартовой терапии	Амоксициллин/клавуланат Цефдиторен	Левофлоксацин Моксифлоксацин
	Клиндамицин	

* Риск АБ-резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллин-нечувствительных пневмококков; пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом; получавшие АБП в течение предшествующих 6 недель или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток; проживающие в «закрытых» учреждениях; проживающие с детьми дошкольного возраста, посещающими дошкольные учреждения.

эрадикации возбудителя, составляет $\geq 40\%$ от интервала дозирования. При режиме дозирования по 200 мг 2 р/сут $t > \text{МПК}$ цефдиторена превышает 40%-ный интервал дозирования в отношении как чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, так и промежуточно-резистентных штаммов ($\text{МПК} - 0,5 \text{ мг/л}$). Причем в отношении последних $t > \text{МПК}$ цефдиторена составляет 54% и выше соответствующего показателя других пероральных бета-лактамов, включая амоксициллин/клавуланат ($t > \text{МПК} - 40\%$). При увеличении дозы цефдиторена до 400 мг 2 раза в сутки становится возможным достижение $t > \text{МПК}$ более 40% даже в отношении пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* [12]. По выраженности бактерицидного эффекта через 24 ч цефдиторен превосходит другие пероральные бета-лактамы, включая амоксициллин/клавуланат (АМК), цефуроксим, цефиксим, цефподоксим и по меньшей мере не уступает левофлоксацину [13]. Кроме того, цефдиторен обладает доказанным постантибиотическим эффектом в течение ≥ 1 ч в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* [14]. По данным российского исследования, в целом Спектрацеф 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 [12].

Важным преимуществом Спектрацефа является также его устойчивость к большинству наиболее распространенных хромосомных и плазмидных β -лактамаз грамотрицательных бактерий. Препарат обладает высокой биодоступностью и создает надежные бактерицидные концентрации в очаге поражения. Не метаболизируется в печени; обладает хорошим профилем переносимости и безопасности [15, 18]. По данным клинических исследований,

терапия цефдитореном как в дозе 200 мг 2 р/сут, так и в дозе 400 мг 2 р/сут отличается хорошей переносимостью; частота отмены препарата по причине непереносимости составила в указанных группах 2 и 3% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами (ПЭ), отмеченными как при терапии цефдитореном, так и препаратами сравнения, были диарея, тошнота и вагинальный кандидоз у женщин. В исследовании клинической эффективности Спектрацефа при лечении пациентов с гнойным синуситом побочные реакции не имели прямой связи с приемом препарата, являлись легкими, имели транзиторный характер и ни в одном случае не потребовали отмены препарата [6]. Препарат показал меньший риск аллергических и кожных реакций у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин, меньшую гепатотоксичность в сравнении с препаратами, содержащими клавулановую кислоту, и макролидами [6, 16]. В клинических исследованиях при остром синусите цефдиторен сравнивался с цефуроксимом аксетилом и амоксициллином в стандартных дозах. При объединенном анализе результатов 3 исследований с участием 1 817 пациентов не было выявлено достоверных различий между эффективностью цефдиторена и препаратов сравнения как на момент окончания терапии (80,2% в сравнении с 84,8% соответственно), так и на момент визита контроля излечения (71,2% в сравнении с 77,4% соответственно) [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая активность Спектрацефа в отношении ключевых возбудителей острого риносинусита, в т. ч. в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококка, позволяет рассматривать его как предпочтительный пероральный препарат в терапии данного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): 72-112.
- Pankey GA, Gross CW, Menckelsohn MG. Contemporary Diagnosis and Management of Sinusitis. Pennsylvania, 1997, 150.
- Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины: Лекционный образовательный курс. М., 2006: 15-23.
- Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(1): 18-23.
- González N et al. Efficacy of simulated cefditoren versus amoxicillin-clavulanate free concentrations in countering intrastrain *ftsI* gene diffusion in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2788-2794.
- Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. 2014.
- Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск: «Смоленский полиграфический комбинат», 2010. 415 с.
- Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов: концепция «параллельного ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 12(4): 284-294.
- Ferrer P et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Macrolides- and Amoxicillin. Clavulanate-induced Acute Liver Injury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(1): 3-9.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Шадрин Г.Б. и др. Эффективность цефдиторена в лечении острого гнойного синусита. *Мед. Совет*, 2016, 18: 10-13.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *КМАХ*, 2014, 16(2): 111-129.
- Mezzatesta ML et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother*, 2009, 21 (4): 378-82.
- Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*, 2004, 64: 2597-618.
- Козлов Р.С. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций. *Пульмонология*, 2011, (3): 53-8.
- Hatzaki D et al. Comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infect Dis*, 2012(25): 228.
- Антимикробная терапия по Дж. Сэнфорду. Под ред. Д. Гилберта. М.: Гранат, 2013. 640 с.
- Granizo JJ et al. *Rev. Esp Quimioter*, 2008, 21(1): 14-21.
- Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, Lazareva A, Katosova L, Ivanenko A, Kulichenko T, Namazova-Baranova L, Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of noninvasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis*, 2014, 20: 58-62.
- Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae* выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60: 10-18.
- Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 368-389.
- Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2003, 7(Suppl 1): 13-20.