

ЦЕФДИТОРЕН

В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

Риносинусит является одной из самых распространенных нозологий человека. Лечение острых форм риносинуситов должно быть комплексным и направлено в первую очередь на эрадикацию инфекционного агента, а также на восстановление аэрации пазух и дренажной функции соустьев. При развитии бактериального воспаления необходимо решение вопроса о целесообразности системной антимикробной терапии. При стартовой эмпирической терапии препаратом выбора является амоксициллин, однако при риске антибиотикорезистентности, а также неэффективности стартовой терапии рекомендовано использовать защищенные аминопенициллины или цефдиторен. Спектрацеф (цефдиторен) эффективен в терапии больных острым гнойным риносинуситом, в т. ч. с затяжным, рецидивирующим течением.

Ключевые слова: острый риносинусит, пневмококк, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, цефалоспорины 3-го поколения, цефдиторен, Спектрацеф.

G.N.NIKIFOROVA, MD, Prof., V.M.SVISTUSHKIN, MD, Prof., D.M. PSHONKINA
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (Sechenov University)
CEFDITOREN IN THE TREATMENT OF PURULENT RINOSINUSITIS

Rhinosinusitis is one of the most common human nosologies. Treatment of acute forms of rhinosinusitis should be comprehensive and directed, first of all, to the eradication of the infectious agent, as well as to restore aeration of the sinuses and drainage function of the anastomosis. With the development of bacterial inflammation, it is necessary to decide the feasibility of systemic antimicrobial therapy. With starting empirical therapy, the drug of choice is amoxicillin, but at the risk of antibiotic resistance, as well as the ineffectiveness of starting therapy, it is recommended to use protected aminopenicillins or cephditoren. Spectraceph (cephditoren) is effective in the therapy of patients acute purulent rhinosinusitis, including with prolonged, recurrent course.

Keywords: acute rhinosinusitis, pneumococcus, antibacterial therapy, antibiotic resistance, 3 generation cephalosporins, cephditoren, Spectraceph.

Как известно, риносинусит является одной из самых распространенных нозологий человека. По данным статистики, около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают теми или иными формами синусита [1, 2]. По длительности заболевания принято выделять острый риносинусит (продолжительность симптоматики менее 3 мес.), рецидивирующий острый риносинусит (2–4 эпизода острого заболевания за год с полным выздоровлением), хронический риносинусит (сохранение симптомов более 3 мес.) и обострение хронического риносинусита (усиление существующих и/или появление новых патологических признаков на фоне патоморфологических изменений в околоносовых пазухах) [3, 4]. Острый бактериальный риносинусит, как правило, является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Основными невирусными возбудителями риносинуситов в настоящее время остаются *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциации вышеуказанных микроорганизмов (около 7%), атипичные возбудители – хламидии, микоплазмы (около 10%), несколько реже – *Streptococcus pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *Staphylococcus aureus* (2%), *Moraxella catarrhalis* (около 10%), *Haemophilus parainfluenzae* (1%), а также факультативные анаэробы (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*) (3%) [2, 3, 5, 6].

Отдельно выделяют нозокомиальный синусит, развивающийся у пациентов, находящихся в стационаре, наи-

более часто в отделениях реанимации и палатах интенсивной терапии. Спектр возбудителей нозокомиальных риносинуситов представлен внутрибольничной флорой, резистентной к большинству антимикробных препаратов.

Основными методами диагностики патологии околоносовых пазух являются эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки и рентгенологическое исследование (рентгенография околоносовых пазух в прямой и боковой проекции, мультиспиральная компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография)

Патогенез риносинуситов заключается в блокаде естественных соустьев околоносовых пазух вследствие отека слизистой оболочки и ухудшения аэрации синусов. Данному процессу также способствуют нарушения анатомии внутриносовых структур – искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, изменения в области остиомеатального комплекса и некоторые другие факторы. На фоне блокады соустьев происходит снижение парциального давления кислорода и замедление оттока содержимого пазух. В результате создаются благоприятные условия для присоединения и развития бактериальной инфекции [2, 6]. Пациенты с острой формой или с обострением хронического риносинусита

предъявляют жалобы на затруднение носового дыхания, наличие слизисто-гноя или гнойных выделений из полости носа, головную боль, гипосмию, ощущение дискомфорта в проекции пораженной пазухи, общее недомогание. В ряде случаев при обострении хронического риносинусита интоксикация выражена меньше, чем при остром процессе. Основными методами диагностики патологии околоносовых пазух являются эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки и рентгенологическое исследование (рентгенография околоносовых пазух в прямой и боковой проекции, мультиспиральная компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография).

Патогенез риносинуситов заключается в блокаде естественных соустьев околоносовых пазух вследствие отека слизистой оболочки и ухудшения аэрации синусов

Лечение острых форм риносинуситов должно быть комплексным и направлено в первую очередь на эрадикацию инфекционного агента, а также на восстановление аэрации пазух и дренажной функции соустьев. При легком течении риносинусита назначается патогенетическое и симптоматическое лечение – топические назальные глюкокортикостероиды, элиминационная и разгрузочная терапия, мукоактивные препараты. При развитии бактериального воспаления необходимо решение вопроса о назначении системной антимикробной терапии. Заподозрить бактериальную природу риносинусита можно, если у пациента присутствуют три и более симптомов из нижеперечисленных – бесцветные выделения (больше с одной стороны) и гнойный секрет в полости носа; выраженная боль в области лица (больше с одной стороны); лихорадка ($t > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$); повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и/или уровня С-реактивного белка; наличие «второй волны» (ухудшение наступило после завершения более легкой фазы заболевания).

В 2002 г. была предложена схема эмпирической антибактериальной терапии риносинуситов [7]. В настоящее время препаратами выбора для лечения больных бактериальными риносинуситами являются β -лактамы антибиотиков – наиболее широко представленная группа современных антибактериальных препаратов, включающая природные и полусинтетические соединения, характерной чертой которых является наличие в молекуле гетероциклического β -лактамного кольца. При стартовой эмпирической терапии препаратом выбора является амоксициллин, однако при риске антибиотикорезистентности (в регионах с частотой распространенности более 10% инвазивных штаммов пенициллиночувствительных пневмококков, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом, получавших антибиотики в предшествующие 6 нед. или госпитализированных в течение предшествующих 5 суток, у людей в закрытых коллективах (дети, посещающие дошкольные учреждения и школы, военнослужащие, воспитанники закрытых учеб-

ных учреждений, находящиеся в домах престарелых и т. д.), а также неэффективности стартовой терапии рекомендовано использовать защищенные аминопенициллины или цефдиторен.

Макролиды и респираторные фторхинолоны являются альтернативными лекарственными средствами и используются, если у пациента есть перекрестная аллергия на все бета-лактамы. Однако макролиды обладают недостаточной природной активностью в отношении гемофильной палочки, и в связи с ростом резистентности пневмококка перед их применением необходимо проводить дополнительные исследования чувствительности. Механизм резистентности микроорганизмов к данному классу антибиотиков предполагает, что устойчивость к одному из них может распространяться на другие макролиды.

При назначении терапии необходимо также учитывать, что, согласно рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) от 2016 г., пациенты с неосложненными инфекциями не должны получать фторхинолоны, за исключением тех случаев, когда других вариантов лечения не существует. Это связано с риском развития инвалидизирующих нежелательных явлений, которые потенциально могут иметь стойкий характер тендинита, разрыва сухожилия, повреждения центральной нервной системы, периферической нейропатии, манифестации миастении (*myasthenia gravis*), удлинения интервала QT и тахикардии типа пируэт, фототоксичности и гиперчувствительности, в т. ч. в сочетанном виде [8]. Фтизиатры не рекомендуют применять фторхинолоны в рутинной практике.

По длительности заболевания принято выделять острый риносинусит (продолжительность симптоматики менее 3 мес.), рецидивирующий острый риносинусит (2–4 эпизода острого заболевания за год с полным выздоровлением), хронический риносинусит (сохранение симптомов более 3 мес.) и обострение хронического риносинусита (усиление существующих и/или появление новых патологических признаков на фоне патоморфологических изменений в околоносовых пазухах)

Спектрацеф (цефдиторена пивоксил, Tedec Meiji Pharma, Япония) – полусинтетический бета-лактамный антибиотик, являющийся пролекарством цефдиторена (цефалоспорин третьего поколения), выпускается в дозировках 200 и 400 мг. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза бактериальной стенки благодаря его сродству с пенициллинсвязывающими белками. Цефдиторена пивоксил (Спектрацеф) выпускается в дозировках 200 и 400 мг. Цефдиторен высокоактивен против основных возбудителей инфекций дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes*), а также высокоактивен в отношении

пневмококка, резистентного к амоксициллину, что весьма значимо, т. к. механизм резистентности пневмококка не включает продукцию бета-лактамаз, следовательно, амоксициллин/клавуланат не может справиться с этим возбудителем, в то время как количество резистентных штаммов пневмококка растет, в т. ч. и в России. Важным отличием цефдиторена от других цефалоспоринов III поколения для перорального приема (цефиксим, цефтибутен) является его высокая бактерицидная активность в отношении пневмококков, в т. ч. пенициллинрезистентных. Механизм развития резистентности к цефдиторену аналогичен другим цефалоспориновым антибиотикам и отличается от механизма действия прочих групп антимикробных препаратов. В целом перекрестной резистентности между цефдитореном и иными группами антибиотиков не отмечено [9, 10].

Анализ влияния цефдиторена и амоксициллина/клавуланата на *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в составе биопленки показал, что цефдиторен вызывает статистически значимо большее снижение оптической плотности биопленки обоих микроорганизмов по сравнению как с контролем, так и с амоксициллином/клавуланатом. Благодаря отсутствию печеночного метаболизма у цефдиторена нет значимых лекарственных взаимодействий, что обеспечивает возможность его применения при наличии коморбидной патологии [2, 9, 10].

Макролиды и респираторные фторхинолоны являются альтернативными лекарственными средствами и используются, если у пациента есть перекрестная аллергия на все бета-лактамы

Проведенное в 2016 г. исследование эффективности цефдиторена в лечении острого гнойного риносинусита у 50 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 76 лет (все пациенты получали препарат Спектрацеф 200 мг 2 раза в

сутки на протяжении 7 дней) показало выраженную положительную динамику клинической симптоматики, а также эрадикацию возбудителя у всех наблюдаемых больных.

Проведенное в 2016 г. исследование эффективности цефдиторена в лечении острого гнойного риносинусита у 50 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 76 лет показало выраженную положительную динамику клинической симптоматики, а также эрадикацию возбудителя у всех наблюдаемых больных

По результатам оценки симптомов заболевания уже ко 2-му визиту в большинстве случаев (у 27 пациентов) было отмечено выраженное снижение основных проявлений острого гнойного риносинусита. Среднее значение срока исчезновения основных клинических симптомов заболевания составило 3,7 дня. Полного клинического выздоровления к 7-м суткам терапии удалось добиться у 48 больных. При микробиологическом исследовании промывной жидкости, полученной при проведении контрольной пункции, роста микроорганизмов не было получено ни в одном из случаев. При лечении Спектрацефом легкие транзиторные побочные эффекты были отмечены у 6 пациентов, однако они не имели прямой связи с приемом препарата и ни в одном случае не потребовали отмены лекарственного средства [9].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что этиотропный препарат Спектрацеф является эффективным в терапии пациентов с острым гнойным риносинуситом, в т. ч. с затяжным, рецидивирующим течением. Применение Спектрацефа позволяет добиться у таких больных эрадикации возбудителя и быстрой положительной клинической динамики. Препарат удобен для приема и хорошо переносится больными, что позволяет его рекомендовать к широкому применению в клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3–5.
2. 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.
3. Острый синусит. Клинические рекомендации. KR313. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii/>.
4. Fokkens W, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) 2012. *Rhinology*, 2012, Suppl. 23: 1-298.
5. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90-96.
6. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Новые возможности этиотропного лечения острых бактериальных риносинуситов. *Фарматека*, 2015, 16(309): 28-36.
7. Янов Ю.К. Рязанцев С.В. Страчунский Л.С., Стецюк О.У. Каманин Е.И. Тарасов А.А. Отвагин И.В. Крюков А.И. Богомильский М.Р. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2003, 5(2): 167-174.
8. www.FDA.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm513183.htm.
9. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Шадрин Г.Б., Соколов С.С., Попова И.А. Эффективность цефдиторена в лечении острого гнойного синусита. *Медицинский совет*, 2016, 18: 10-13.
10. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спектрацеф. Регистрационный номер: ЛП 001420 – 190413.