

Роль цефалоспоринов III поколения в терапии инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и уха

Г.С.Мальцева[✉]

ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Основными бактериальными патогенами, обуславливающими развитие острого синусита и острого среднего отита, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. До недавнего времени наибольшую опасность представляла *S. pneumoniae*, и антибактериальная терапия была ориентирована главным образом на борьбу с этим микроорганизмом. Однако внесение вакцинации против пневмококка в обязательный календарь прививок в России приведет (как сложилось уже в США и Западной Европе) к изменению микробного пейзажа при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха. Вместо пневмококка лидирующее место займет гемофильная палочка (*H. influenzae*). Эти изменения микробного пейзажа должны учитываться при выборе адекватной антибактериальной терапии. В статье приводится обзор данных клинических исследований эффективности и безопасности цефиксима при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха.

Ключевые слова: острый средний отит, острый синусит, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, антибиотикотерапия.

[✉]g.s.maltseva@gmail.com

Для цитирования: Мальцева Г.С. Роль цефалоспоринов III поколения в терапии инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и уха. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.)*. 2015; с. 26–30.

The role of the III generation cephalosporins in the treatment of infectious diseases of the upper respiratory tract and ear

G.S.Maltseva[✉]

Saint Petersburg Institute of ear, nose and throat and speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaia, d. 9

The main bacterial pathogens causes of acute sinusitis and acute otitis media are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. Until recently, the greatest danger is *S. pneumoniae* and antibiotic therapy has been focused mainly on the fight against this microorganism. However, the introduction of vaccination against pneumococcus in the mandatory vaccination schedule in Russia will (as happened in the US and Western Europe) to change the landscape of microbial diseases of the upper respiratory tract and ear. Instead, it takes a leading position pneumococcus *H. influenzae*. These changes microbial landscape should be considered when choosing the appropriate antimicrobial therapy. The article provides an overview of data from clinical studies of efficacy and safety of cefixime in diseases of the upper respiratory tract and ear.

Key words: acute otitis media, acute sinusitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, antibiotic therapy.

[✉]g.s.maltseva@gmail.com

For citation: Maltseva G.S. The role of the III generation cephalosporins in the treatment of infectious diseases of the upper respiratory tract and ear. *Consilium Medicum. Respiratory organs diseases. (Suppl.)*. 2015; p. 26–30.

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и среднего уха, особенно у детей, являются самой частой причиной обращения к врачу общей практики.

Как известно, подавляющее большинство острых респираторных инфекций имеет вирусную природу и не требует проведения системной антибактериальной терапии.

Показанием к назначению системных антибиотиков становится развитие явно бактериального воспалительного процесса в ВДП: гнойного среднего отита, гнойного синусита, стрептококкового тонзиллофарингита, тяжелого ларингита. В данной статье мы не будем останавливаться на особенностях острого тонзиллофарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, так как он требует отдельного рассмотрения и подхода к лечению.

Причинами возникновения указанных заболеваний (помимо тонзиллофарингита) являются главным образом 3 ключевых бактериальных патогена. Это *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Как правило, данные микроорганизмы колонизируют слизистую оболочку носоглотки и ротовой полости. Развитию как острого гнойного синусита (ОГС),

так и острого среднего отита (ОСО) довольно часто предшествует вирусная инфекция ВДП. Происходит отек слизистой оболочки носоглотки, евстахиевой трубы, соустьев синусов, что способствует попаданию бактериальных патогенов из носоглотки в стерильные в норме полости с последующим размножением и развитием инфекции.

Принципы терапии

Бактериальный ОГС встречается в 30–50% случаев всех ОГС. Критериями диагностики бактериального ОГС, согласно международным рекомендациям, является сохранение или утяжеление симптомов после 5-го дня заболевания или продолжительность синусита более 10 дней. Кроме того, на бактериальную природу заболевания могут указывать длительная (более 3 дней) фебрильная температура (выше 38°C), лейкоцитоз, абсолютный нейтрофилез.

ОСО чаще всего встречается у детей раннего возраста. К 3 годам свыше 90% детей переносят его хотя бы 1 раз. Заболевание, как мы уже отметили, обычно развивается на фоне острой респираторно-вирусной инфекции. ОСО может быть вирусной природы, но чаще вызывается бактериями или вирусно-бактериальными ассоциациями.

Таблица 1. Изменения в частоте инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных пенициллинрезистентными штаммами после введения поливалентной пневмококковой вакцины [4]

Возрастная группа	Частота (количество случаев на 100 тыс. населения)	
	1999 г.	2004 г.
Все возрасты	6,3	2,7 (-57%)
Моложе 2 лет	70,3	13,1 (-81%)
Старше 65 лет	16,4	8,4 (-49%)

Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков при ОСО являются:

- возраст до 2 лет;
- формы заболевания с выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38°C и сохранением симптомов более суток.

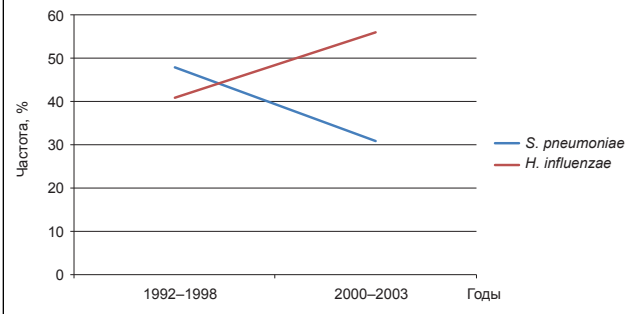
В остальных случаях возможна выжидательная тактика, если она не ухудшает прогноз заболевания. Эксперты Американской академии педиатров рекомендуют отложить назначение антибиотиков у детей старше 2 лет с нетяжелым ОСО, если в последующие 2–3 дня они будут находиться под наблюдением. Если по истечении этого периода состояние улучшится, применять антибиотики не стоит.

До недавнего времени самым опасным микроорганизмом, вызывающим инфекции ВДП, был пенициллинрезистентный *S. pneumoniae*. *S. pneumoniae* являлся самой частой причиной такого распространенного в детском возрасте заболевания, как ОСО. Рецидивы ОСО, как правило, были обусловлены резистентными штаммами этого микроорганизма, которые могут приводить к угрожающим жизни, так называемым «инвазивным заболеваниям», таким как пневмония, бактериемия и менингит [1]. Центральным звеном терапии пациентов с указанными заболеваниями становится адекватная антимикробная терапия, направленная на борьбу с пенициллинрезистентными штаммами *S. pneumoniae*. Препаратом первого ряда при пневмококковой инфекции становится амоксициллин или амоксициллин в комбинации с ингибиторами β-лактамаз, так как многочисленными исследованиями показана почти 100% чувствительность пневмококка к амоксициллину [2]. В то же время чувствительность *H. influenzae* и *M. catarrhalis* к амоксициллину значительно ниже и составляет 81,6 и 22,7% соответственно [3].

Однако в США и большинстве стран Западной Европы внедрение и широкое использование вакцинации против *S. pneumoniae* в детской практике в течение последнего десятилетия привели к изменениям в значимости основных этиологических бактериальных патогенов, вызывающих инфекции ВДП и уха.

Несмотря на то что пневмококковая полисахаридная вакцина была доступна к применению у взрослых с 1983 г., она была неконъюгированная и не могла использоваться у детей младше 2 лет. В 2000 г. в США для активной иммунизации детей с целью защиты их от инвазивных инфекций, вызываемых *S. pneumoniae*, была введена 7-валентная конъюгированная вакцина. Вакцина состояла из 7 серотипов: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F. Пять из 7 серотипов (6В, 9V, 14, 19F и 23F) в пневмококковой конъюгированной вакцине были ответственны за большинство пенициллинрезистентных инфекций у детей [4].

Эффект введения поливалентной пневмококковой вакцины в США хорошо изучен. Оказалось, что частота инвазивных заболеваний, вызванных пневмококковыми штаммами, не чувствительными к пенициллину, имела свое пиковое значение в 1999 г. – 70,3 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 2 лет. Последующее введе-

Изменения микробного пейзажа при ОСО после введения пневмококковой вакцинации [6].

ние вакцинации уменьшило частоту данных заболеваний на 81% – до 13,1 случая на 100 тыс. в 2004 г. (табл. 1).

Примечательно, что введение вакцинации у детей до 2 лет оказало не прямой эффект на более старших детей и взрослых. Так, частота инвазивных пневмококковых заболеваний среди всех возрастных групп упала в целом на 57%, среди взрослых старше 65 лет – на 49%.

В связи с успехами вакцинации против *S. pneumoniae* произошло уменьшение доли указанного микроорганизма в этиологии ОСО и ОГС на 6–8% [5]. Это привело к определенным сдвигам в патогенной микрофлоре ВДП в сторону таких микроорганизмов, как *H. influenzae*. Сравнительное исследование микрофлоры при ОСО у детей в возрасте 7–24 мес до и после введения вакцинации против пневмококков показало, что место *S. pneumoniae* заняла *H. influenzae* [6]. Так, частота *S. pneumoniae* снизилась с 48% (1992–1998 гг.) до 31% (2000–2003 гг.), в то же время частота *H. influenzae*, по данным этих авторов, увеличилась с 41% (1992–1998 гг.) до 56% (2000–2003 гг.); см. рисунок.

Значит, увеличение частоты *H. influenzae* – пропорционально снижению частоты *S. pneumoniae*. Наибольшее повышение коснулось β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* – с 23 до 36%.

Несмотря на то что *S. pneumoniae* все еще остается важным патогеном в возникновении ОСО, следует отметить, что 72% выделенных штаммов – чувствительны к пенициллину (против 54% в более ранние периоды, до вакцинации).

Тем не менее некоторые штаммы *S. pneumoniae*, не вошедшие в вакцину, имеют тенденцию к увеличению антимикробной резистентности [7]. В настоящее время уже разработаны и начинают применяться пневмококковые вакцины с более широким диапазоном штаммов, что поможет снизить частоту инвазивных пневмококковых инфекций [7].

Следует учесть, что с 2014 г. у нас в стране также производится обязательная пневмококковая вакцинация, причем современными 13 и 23-валентными вакцинами. Именно поэтому произошедшие изменения микрофлоры при инфекциях ВДП в зарубежных странах в скором будущем коснутся и нас. К этому надо быть готовыми.

Таким образом, как мы уже отметили, инфекции ВДП и среднего уха, вызванные резистентными пневмокок-

Таблица 2. Активность in vitro β-лактамных антибактериальных препаратов против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, выделенных от пациентов с инфекциями ВДП, в том числе ОСО (Alexander Project, 1998–2000)

Антибактериальный препарат	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	МПК, мг/л	чувствительность, %	МПК, мг/л	чувствительность, %	МПК, мг/л	чувствительность, %
Ампициллин	4	–	>16	–	16	–
Амоксициллин	2	95,1	>16	81,6	16	22,7
Амоксициллин/клавуланат	2	95,5	1	98,1	0,25	100
Цефаклор	>64	21,8	16	1,4	4	10,9
Цефуросим	8	78,6	2	83,6	2	61,9
Цефпрозил	16	78,1	8	22,3	8	16
Цефиксим	>16	69,2	0,06	99,8	0,5	100
Цефдинир	8	76,5	0,5	92	0,5	100

Таблица 3. Результаты сравнительного исследования цефиксима и амоксициллина при ОСО

	S.McLinn [12], цефиксим: амоксициллин	M.Owen и соавт. [13], цефиксим: амоксициллин	C.Johnson и соавт. [14], цефиксим: амоксициллин
Частота полного клинического ответа, %	93:94	57:52	90:88
Частота полного бактериологического ответа, %	94:95	–	87:79
<i>H. influenzae</i>	89:71	94:83	100:62
<i>S. pneumoniae</i>	94:100	81:93	75:93
<i>M. catarrhalis</i>	100:100	100:64	86:88

ками, в настоящее время не являются такой большой проблемой, как раньше. Однако в возникновении инфекций ВДП возросла роль других патогенов, таких как *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Увеличилась доля резистентных штаммов *H. influenzae*, которые реализуют свою резистентность как путем продукции β-лактамаз, так и другими путями – β-лактамазонегативные амоксициллинрезистентные штаммы (*β-lactamase-negative amoxicillin-resistant* – BLNAR) [3]. Для *M. catarrhalis* продукция β-лактамаз – это главная причина резистентности, так как большинство штаммов этого микроорганизма изначально β-лактамазопозитивные. Произшедшие сдвиги в значимости патогенов, вызывающих инфекции ВДП, должны учитываться при выборе адекватной терапии.

Применение клавулановой кислоты в соединении с амоксициллином может решить проблему продукции β-лактамаз, и поэтому амоксициллин/клавуланат продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с инфекционными заболеваниями ВДП, где β-лактамазобусловленная резистентность может быть проблемой.

Фторхинолоны могли бы рассматриваться в качестве одной из опций для взрослых, однако они не пригодны для лечения детей из-за их потенциального токсического действия. К тому же фторхинолоны имеют склонность к быстрому развитию антибактериальной резистентности.

И наконец, давно применяемые оральные цефалоспорины III поколения, такие как цефиксим и цефдинир, могут быть альтернативной опцией для лечения инфекций ВДП, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Многочисленными исследованиями in vitro показано, что цефиксим имеет самую низкую минимальную подавляющую концентрацию (МПК) среди β-лактамов перорального приема к клиническим образцам *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, полученным от пациентов с инфекциями ВДП, в том числе с ОСО (табл. 2).

Значения МПК против пенициллинчувствительных *S. pneumoniae* были не такими низкими, но зато 70% об-

разцов оставались чувствительными [3, 8]. Также подтвержден низкий уровень МПК против BLNAR-штамов *H. influenzae* [9].

Благодаря микробиологическим и фармакодинамическим характеристикам цефиксима его эффективность и безопасность при инфекциях ВДП и уха широко изучены в многочисленных клинических исследованиях.

Результаты исследований

Исследование эффективности цефиксима при острых и хронических синуситах у взрослых и детей показало, что полное выздоровление или значительное улучшение наблюдалось у 98,3 и 100% детей и у 98,5 и 98,4% взрослых при остром и хроническом синусите соответственно [10].

Большое количество исследований посвящено изучению эффективности цефиксима при ОСО. Так, в 2 больших исследованиях участвовали 25 800 и 1700 детей с ОСО соответственно. Данные показали результативность цефиксима (выздоровление или значительное улучшение) в 86 и 98% соответственно. В то же время побочные эффекты встречались в 9,4 и 1,1% соответственно [10, 11].

Сравнительное изучение эффективности цефиксима и амоксициллина при ОСО проведено в нескольких клинических исследованиях. Результаты отражены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, цефиксим немного более эффективен при *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (89–100% против 62–83% соответственно), в то время как амоксициллин немного более активен в отношении *S. pneumoniae* (93–100% против 75–94% соответственно).

Сравнительное исследование цефиксима (однократного приема в день) и цефаклора (трехкратного приема в день) показало превосходство первого как по клинической эффективности (89–97% против 78–97% соответственно), так и по бактериологической (73–97% против 62–90% соответственно) [15].

Кроме того, имеются исследования по сравнению действенности цефиксима с амоксициллин/клавуланатом [16, 17]. Эти исследования показали, что однократный прием в день цефиксима эквивалентен 2–3-кратному приему амоксициллин/клавуланата. Однако лечение цефиксимом имеет меньше побочных эффектов.

Анализ данных всех этих исследований показывает, что цефиксим – эффективный антибактериальный препарат, с хорошей переносимостью и всего лишь с однократным приемом в день может шире применяться при инфекционных заболеваниях ВДП и уха. Учитывая все возрастающую частоту неудач лечения традиционными антибиотиками, цефиксим может чаще применяться в качестве препарата 1-й линии при ОГС и ОСО. Кроме того, цефиксим имеет ряд преимуществ, таких как превосходная активность против β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, хороший профиль безопасности и режим приема всего 1 раз в день.

Как известно, чем меньше частота приема препарата, тем выше комплаентность (соблюдение предписаний врача). Так, при 1-кратном приеме в сутки комплаентность составляет $79 \pm 14\%$; 2-кратном – $69 \pm 15\%$; 3-кратном – $65 \pm 16\%$; 4-кратном – $51 \pm 20\%$ [18].

Цефиксим быстро всасывается в желудочно-кишечный тракт. Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40–52%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [19, 20]. Максимальная концентрация цефиксима в сыворотке крови достигается через 4 ч. Период полувыведения в среднем составляет 3–4 ч. Цефиксим не метаболизируется в печени, поэтому присутствует в организме и выводится из него в активном виде.

Среди преимуществ цефиксима следует также отметить, что он разрешен к применению у детей с 6 мес, а также у беременных женщин.

Таким образом, при выборе адекватной антибактериальной терапии пациентам с инфекциями ВДП и уха необходимо учитывать данные по изменениям в микробном пейзаже больных с указанными инфекциями, а также принимать во внимание данные о чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Следует признать, что после введения вакцинации против пневмококка снизилось количество инвазивных пневмококковых инфекций, и доминирующим патогеном

стал *H. influenzae*. Рекомендации по лечению должны отражать изменение соотношения патогенов. Внебольничные инфекции ВДП обычно лечат эмпирически, и в будущем терапия должна быть скорректирована с учетом доминирующей роли *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Цефалоспорины III поколения и, в частности, цефиксим являются альтернативой амоксициллин/клавуланату и могут обеспечить адекватное лечение таких инфекций. Эти цефалоспорины до недавнего времени считались препаратами 2-й линии, но в настоящее время назрела необходимость чаще их применять в качестве препаратов 1-й линии при инфекциях ВДП, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Литература/References

1. Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 188–95.
2. Козлов РС., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 4: 1–13. / Kozlov RS., Sivaia OV., Krechikova O.I. i dr. *Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. Klin. mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2010; 4: 1–13. [in Russian]
3. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (2): 229–46.
4. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine

- on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354 (14): 1455–63.
5. Brunton S. Current face of acute otitis media: Microbiology and prevalence resulting from widespread use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Ther* 2006; 28 (1): 118–23.
 6. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23 (9): 829–33.
 7. Farrell DJ, Klugman KP, Picchero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis* 2007; 26 (2): 123–8.
 8. Harrison CJ, Woods C, Strout G et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* pediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (3): 511–9.
 9. Jansen WTM, Verel A, Beitsma M et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 873–7.
 10. Hausen Th, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in the treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection* 1995; 23 (Suppl. 2): 65–9.
 11. Wu DH. Efficacy and tolerability of cefixime in otitis media. *Drugs* 1991; 42 (Suppl. 4): 30–2.
 12. McLinn SE. Randomized, open label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 997–1001.
 13. Owen MJ, Anwar R, Nguyen HK et al. Efficacy of cefixime in the treatment of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1993; 147: 81–6.
 14. Johnson CE, Carlin SA, Super DM et al. Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media. *J Pediatr* 1991; 119: 117–22.
 15. Rodriguez WJ, Khan W, Sait T et al. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: A randomized, comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 70–4.
 16. Gooch WM III, Phillips A, Rboades R et al. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (Suppl. 2): 21–4.
 17. Sunderland R, Mcvey DL, Atkin KJ. Cefixime versus co-amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections and otitis media. *Curr Ther Res* 1994; 55 (Suppl. A): 22–9.
 18. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–310.
 19. Фомина ИП, Смирнова ЛБ. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2012; 4 (3): 38–40. / Fomina IP, Smirnova LB. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2012; 4 (3): 38–40. [in Russian]
 20. Brogden RN, Campoli Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38: 524–50.

Сведения об авторе

Мальцева Галина Семеновна – д-р мед. наук, уч. секретарь ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи. E-mail: g.s.maltseva@gmail.com