



Актуальное состояние и перспективы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф.,
Ю.О. Николаева, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Олеговна Николаева, yu.o.nikolaeva@gmail.com

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Актуальное состояние и перспективы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 52–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-52-62

*Осложнения на фоне острых респираторных вирусных инфекций – явление не редкое. Частые осложнения, например бактериальные (риносинусит, средний отит), требуют от врача адекватного назначения лекарственных средств как в терапевтических, так и в профилактических целях. Главные принципы антибиотикотерапии в сложных клинических случаях сводятся к следующему: назначение антибиотика, *in vitro* высокоактивного в отношении основных возбудителей, отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности, подтвержденные эффективность и безопасность препарата. Клиническое применение пероральных цефалоспоринов третьего поколения (в частности, цефиксима, цефподоксима) определяется спектром их антимикробной активности в отношении основных респираторных патогенов, а также положительным клиническим опытом, описанным в многочисленных международных исследованиях, определяющих антимикробные препараты как клинически и микробиологически эффективные, хорошо переносимые в легких и среднетяжелых клинических ситуациях. В то же время моксифлоксацин с учетом его профиля безопасности и широкого спектра действия представляется разумным терапевтическим вариантом в сложных клинических случаях. Таким образом, широкий арсенал антимикробных препаратов позволяет специалистам осуществлять грамотный пациент-ориентированный подход к терапии инфекций верхних дыхательных путей в разных клинических ситуациях.*

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, бактериальный риносинусит, средний отит, антибиотикорезистентность, фторхинолоны, моксифлоксацин, цефалоспорины, цефиксим, цефподоксим, Панцеф, Доксеф, Кимокс

На протяжении всей истории развития человечество сталкивается с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). Формы ее распространения различны: единичные

случаи, сезонный подъем заболеваемости, эпидемии и даже пандемии.

Пандемия SARS-CoV-2, которая официально считается завершенной, внесла существенные из-



менения в сознание людей, подходы к терапии вирусной инфекции, течение ОРВИ, микробный пейзаж слизистых оболочек, повлияла на рост антибиотикорезистентности. Одни изменения (явные) изучаются специалистами, другие еще предстоит осознать.

Задача врача двойка: с одной стороны – борьба с вирусным воспалением, с другой – своевременная эффективная терапия бактериальных осложнений. Развитие медицины и фармакологии привело к резкому снижению летальности при ОРВИ и гриппе, однако уровень заболеваемости остается высоким

Таблица 1. Эффективность антибиотиков (*in vitro*) против бета-лактамазопозитивных и бета-лактамазонегативных штаммов *H. influenzae*, выделенных в 2004–2005 гг. [5]

Штаммы	Антибиотик	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ [*] , мг/л	МПК ₉₀ [*] , мг/л	Чувствительные, %	Промежуточные, %	Резистентные, %
Всего (n = 578)	Амоксициллин*	0,12– > 8	0,5	4	83,6	6,4	10,0
	Амоксициллина клавуланат	0,12–8	0,5	1	99,8	–	0,2
	Цефуроксим	0,12–16	0,5	2	98,1	1,6	0,3
	Цефиксим	≤ 0,015–0,5	0,03	0,06	100,0	–	–
	Кларитромицин	0,12–64	8	16	86,2	12,8	1,0
	Азитромицин	≤ 0,03– > 8	1	2	99,7	–	–
	Левифлоксацин	0,03–0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,25	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
Бета-лактамазо- позитивные (n = 44)	Амоксициллин*	2– > 8	> 8	> 8	0	2,3	97,7
	Амоксициллина клавуланат	0,5–4	1	2	100,0	–	–
	Цефуроксим	0,5–4	0,5	2	100,0	–	–
	Цефиксим	≤ 0,015–0,06	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
	Кларитромицин	2–64	8	16	88,6	9,1	2,3
	Азитромицин	0,25–2	0,5	1	100,0	–	–
	Левифлоксацин	≤ 0,03–0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,03	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
Бета- лактамазонегативные амоксициллин- чувствительные (n = 483)	Амоксициллин*	0,12–1	0,25	0,5	100,0	–	–
	Амоксициллина клавуланат	0,12–4	0,25	0,5	100,0	–	–
	Цефуроксим	0,12–8	0,5	2	99,2	0,8	–
	Цефиксим	≤ 0,015–0,5	0,03	0,03	100,0	–	–
	Кларитромицин	0,12–64	8	16	86,5	12,4	1,0
	Азитромицин	≤ 0,03–8	1	2	99,6	–	–
	Левифлоксацин	≤ 0,03–0,25	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,25	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–
Бета- лактамазонегативные амоксициллин- резистентные (n = 51)	Амоксициллин*	2–8	2	4	0	70,6	29,4
	Амоксициллина клавуланат	1–8	2	4	98,0	–	2,0
	Цефуроксим	1–16	2	8	86,3	9,8	3,9
	Цефиксим	0,03–0,5	0,03	0,06	100,0	–	–
	Кларитромицин	2–16	8	16	80,4	19,6	–
	Азитромицин	0,25–2	1	2	100,0	–	–
	Левифлоксацин	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100,0	–	–
	Моксифлоксацин	≤ 0,015–0,06	≤ 0,015	0,03	100,0	–	–

* Точки отсечения по амоксициллину: чувствительные ≤ 1, промежуточные = 2, резистентные ≥ 4.



Таблица 2. $MПК_{50}$, $MПК_{90}$ и процент чувствительности согласно стандартам CLSI и/или фармакокинетики (ФК)/фармакодинамики (ФД) для *H. influenzae* (n = 143); 60 продуцирующих бета-лактамазу [6]

Препарат	ФД		CLSI
	чувствительные	резистентные	чувствительные
Амоксициллин (стандартная доза)*	≤ 0,5	≥ 1	≤ 2
Амоксициллин (высокая доза)*	≤ 4	≥ 8	≤ 4
Амоксициллина клавуланат (стандартная доза)*	≤ 0,5/0,25	≥ 1/0,5	≤ 2/1
Амоксициллина клавуланат (высокая доза)*	≤ 4/2	≥ 8/4	≤ 4/2
Азитромицин	≤ 0,12	≥ 0,25	≤ 4
Цефиксим	≤ 1	≥ 2	–
Цефтриаксон	≤ 2	≥ 4	≤ 2
Цефуросима аксетил	≤ 1	≥ 2	≤ 4
Триметоприм-сульфаметоксазол	≤ 0,5	≥ 1	≤ 0,5

* Стандартная доза – 45 мг/кг/сут, высокая доза – 90 мг/кг/сут, разделенные на два приема.

и не демонстрирует тенденции к снижению. Это обусловлено множеством факторов, в том числе нерациональным лечением.

Устойчивость бактерий к антимикробным препаратам и их персистенция относятся к важным факторам роста заболеваемости и смертности, поскольку связаны с повышенным риском неэффективности лечения и рецидивов инфекций и приводят к росту расходов на здравоохранение. Бактериальная резистентность легко определяется с помощью стандартных микробиологических анализов, поэтому угроза очевидна [1].

Как правило, при респираторных инфекциях именно вирусы запускают каскад патологических изменений, приводящих к развитию бактериальных воспалительных процессов в верхних и нижних дыхательных путях. Крайне важна дифференциальная диагностика вирусного и бактериального процесса. Конечно, первостепенное значение имеют правильная оценка клинической картины врачом, анализ состояния организма в целом и лор-органов. В помощь клиницистам – экспресс-методы диагности-

ки этиологии воспаления, например гриппа А и В, SARS-CoV-2, стрептатест для экспресс-определения бета-гемолитического стрептококка группы А.

ОРВИ – банальная инфекция, но развитие осложнений, прежде всего бактериальных, нередко ухудшает течение заболевания и затягивает выздоровление пациента. По данным литературы, самое частое осложнение ОРВИ – острый риносинусит, который обычно носит вирусный характер, но иногда имеет бактериальную этиологию [2].

Согласно результатам многочисленных современных исследований, основными возбудителями острого бактериального риносинусита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43, 22–35 и 2–10% случаев соответственно [3, 4].

Постоянно проводится мониторинг чувствительности основных патогенов к разным группам антибактериальных препаратов. По данным D.J. Biedenbach и соавт., чувствительность пневмококка, выделенного у пациентов с респираторными инфекциями

Таблица 3. $MПК_{50}$, $MПК_{90}$ и процент чувствительности согласно стандартам CLSI и/или фармакокинетики (ФК)/фармакодинамики (ФД) для *M. catarrhalis* (n = 62); 59 продуцирующих бета-лактамазу [6]

Препарат	ФД		CLSI
	чувствительные	резистентные	чувствительные
Амоксициллин (стандартная доза)*	≤ 0,5	≥ 1	–
Амоксициллин (высокая доза)*	≤ 2	≥ 8	–
Амоксициллина клавуланат (стандартная доза)*	≤ 0,5/0,25	≥ 1/0,5	–
Амоксициллина клавуланат (высокая доза)*	≤ 2/1	≥ 8/4	≤ 4/2
Азитромицин	≤ 0,12	≥ 0,25	≤ 2
Цефиксим	≤ 1	≥ 2	–
Цефтриаксон	≤ 2	≥ 4	≤ 2
Цефуросима аксетил	≤ 1	2	≤ 4

* Стандартная доза – 45 мг/кг/сут, высокая доза – 90 мг/кг/сут, разделенные на два приема.



	МПК ₅₀	МПК ₉₀	ФК/ФД	CLSI
резистентные			доля чувствительных, %	доля чувствительных, %
≥ 4	0,5	16	55,2	58,0
≥ 8	0,5	16	58,0	58,0
≥ 4/2	0,5	1	91,6	100,0
≥ 8/4	0,5	1	100,0	100,0
–	2	8	0	87,4
–	0,03	0,06	100,0	100,0
–	0,03	0,06	100,0	100,0
≥ 16	0,5	2	88,1	99,3
≥ 4	0,25	8	73,4	73,4

верхних дыхательных путей, к амоксициллина клавуланату и цефуроксиму в России составляет 83,8/- и 67,6/65,6% по критериям CLSI/EUCAST соответственно (табл. 1) [2].

В исследовании W.T. Jansen и соавт. из 578 протестированных штаммов цефиксим (МПК₉₀ (минимальная подавляющая концентрация) 0,06 мг/л) был одним из препаратов с наибольшей активностью против бета-лактамазопродуцирующих и бета-лактамазо-негативных амоксициллин-резистентных изолятов. К цефиксиму оказались чувствительны 578 штаммов. По сравнению с другими цефалоспорины цефиксим в 32 раза активнее цефуроксима и в 128 раз активнее цефаклора. Согласно рекомендациям CLSI (международные стандарты эффективности тестирования чувствительности к противомикробным препаратам), бета-лактамазо-негативные амоксициллин-резистентные штаммы гемофильной палочки следует считать устойчивыми к амоксициллина клавуланату, цефаклору и цефуроксиму, несмотря на описанную выше некоторую восприимчивость *in vitro* [6].

Следует отметить, что цефиксим эффективен против всех штаммов гемофильной палочки независимо от продукции бета-лактамаз и наличия чувствительности к амоксициллину (табл. 2) [5, 6].

Чувствительность гемофильной палочки к амоксициллину, амоксициллина клавуланату, азитромицину, цефиксиму и цефуроксиму, по данным С. J. Harrison и соавт., достигает 55,2, 91,6, 0, 100 и 88,1% соответственно [6].

Чувствительность моракселлы к амоксициллину, амоксициллина клавуланату, азитромицину, цефиксиму и цефуроксиму составляет 4,8, 88,7, 98,4, 100 и 37,1% соответственно (табл. 3) [6].

С начала пандемии системные антибиотики вошли в тройку самых быстрорастущих в аспекте продаж групп препаратов, имеющих отношение к лечению коронавирусной инфекции: «противомикробные препараты для системного использования» (+39,9%) (основание – данные розничного аудита фармацевтического рынка РФ DSM Group, система менеджмента качества соответствует требованиям ISO 9001:2015).

	МПК ₅₀	МПК ₉₀	ФК/ФД	CLSI
резистентные			доля чувствительных, %	доля чувствительных, %
–	8	≥16	4,8	4,8
–	8	≥ 16	11,2	4,8
–	0,25	1	88,7	–
≥ 8/4	0,25	1	100,0	–
≥ 8	0,06	0,06	98,4	100,0
–	0,25	0,25	100,0	–
–	0,25	2	96,8	96,8
≥ 16	2	4	37,1	98,4



Таблица 4. Клинический исход: улучшение или излечение, абс. (%) [8]

Диагноз	Дети		Взрослые	
	Острый	Хронический	Острый	Хронический
Средний отит	1726 (98,1)	96 (98,0)	637 (98,4)	50 (98,0)
Синусит	403 (98,3)	53 (100,0)	1208 (98,5)	190 (98,4)
Тонзиллит	964 (98,8)	51 (96,2)	928 (98,0)	63 (98,4)
Бронхит	1235 (98,4)	90 (97,8)	2007 (99,2)	610 (98,7)

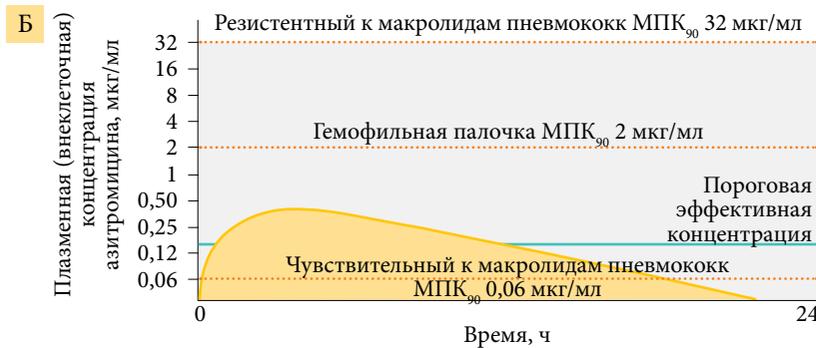
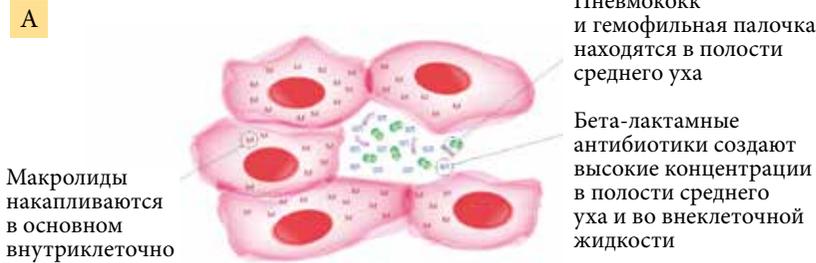


Рис. 1. Связь фармакокинетических и фармакодинамических показателей азитромицина с его способностью уничтожить *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в отделяемом среднего уха при остром среднем отите: А – схематическое изображение внутриклеточных и внеклеточных отделов ткани. Во время острого среднего отита большинство микроорганизмов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* обнаруживаются во внеклеточном пространстве. Бета-лактамы обнаруживаются в основном во внеклеточном пространстве, в то время как азитромицин в основном находится внутри клеток, что приводит к очень низким внеклеточным концентрациям; Б – внеклеточные концентрации азитромицина в свободном виде в течение 24-часового интервала [9]

Таблица 5. Частота персистенции *H. influenzae* в полости среднего уха на фоне лечения различными антибактериальными препаратами [9, 10]

Препарат	Частота персистенции <i>H. influenzae</i> в полости среднего уха	Количество пациентов
Плацебо	52%	13/25
Азитромицин	61%	28/46
Амоксициллин	30,4%	14/46
Амоксицилина клавуланат	23%	9/39
Цефиксим	0%	0/10
Цефуроксима аксетил	15%	7/46
Кларитромицин	78%	11/14

Самый большой прирост по продажам показали макролиды. К сожалению, чаще всего не было показаний для их применения. Не стоит забывать, что макролиды могут не только приводить к росту перекрестной резистентности пневмококка к препаратам своего класса, но и потенцировать рост его устойчивости к аминопенициллинам [7].

Стартовая терапия представлена бета-лактамами антибиотиками. Аминопенициллины и цефалоспорины являются лидерами в терапии воспалительной патологии респираторного тракта. В немецком исследовании применение цефиксима у детей и взрослых с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей характеризовалось высокой клинической эффективностью, близкой к 100% (табл. 4) [8].

Кроме того, к частым осложнениям ОРВИ относятся острые средние отиты, которые в большинстве случаев лечатся местными препаратами. В тех ситуациях, когда необходима системная терапия, бета-лактамы антибиотиков, включая цефиксим, в отличие от макролидов создают в полости среднего уха высокие концентрации, достаточные для эрадикации основных респираторных патогенов. Концентрация макролидов в полости среднего уха недостаточна для эрадикации гемофильной палочки и резистентного пневмококка (рис. 1) [9].

Благоприятный клинический исход независимо от бактериологического эффекта препарата может привести к ложному оптимизму при использовании менее эффективных антибиотиков. Только эрадикация патогена гарантирует полное излечение и профилактику рецидивирования процесса. Микробиологическая эффективность цефиксима в исследовании, посвященном лечению острого среднего отита, ассоциированного с гемофильной палочкой, в отличие от других антибиотиков составила 100% (табл. 5) [9, 10].

Острый тонзиллофарингит может быть одним из симптомов ОРВИ или протекать как самостоятельное заболевание. Воспаление, вызванное бета-гемолитическим стрептококком группы А, необходимо купировать системными антибиотиками. Очень важно провести дифференциальную диагностику для определения этиологии заболевания. В метаанализе J.R. Casey и M.E. Pichicho эффективность цефиксима и пероральных пенициллинов при лечении стрептококкового тонзиллита у детей в течение десяти дней составила: микробиологическая – 93,8 и 76,6%, клиническая – 97,9 и 83,0% соответственно [11]. По данным H.D. Davies и соавт., клиническая эффективность цефиксима по сравнению с амоксициллина клавуланатом в ряде медицинских центров США при стрептококковом тонзиллите у взрослых составила 94% [12].

Необходимо помнить об одном из важнейших фармакокинетических свойств цефиксима – способности создавать высокие концентрации в очагах инфекции и сохранять их на достаточном уровне в течение



суток даже после однократного приема дозы 400 мг (рис. 2) [13].

На фоне приема системных антибиотиков возможны нежелательные реакции. Самые частые побочные явления встречаются при использовании клавулановой кислоты. Частота нежелательных реакций (диарея, жидкий стул, рвота) при приеме цефиксима в 2–4 раза ниже, чем при использовании амоксициллина клавуланата (рис. 3) [14].

Международная научно-практическая конференция (1st Cefixime Alkaloid Global Meeting), состоявшаяся 14–16 марта 2024 г. в Стамбуле (Турция), была посвящена вопросам применения антибиотиков при респираторных и урогенитальных инфекциях в разных странах, развития антибиотикорезистентности, стандартам и алгоритмам лечения респираторных и урологических инфекций, изменению чувствительности к антибиотикам после новой коронавирусной инфекции COVID-19, роли рациональной антибиотикотерапии в профилактике антибиотикорезистентности. Особое внимание было уделено международному опыту применения препарата цефиксим (в России представлен под торговым названием Панцеф®) производства компании Alkaloid в различных терапевтических областях. Мировые фармацевтические и медицинские эксперты, присутствовавшие на мероприятии, твердо убеждены в том, что многолетнее и успешное профессиональное и научное сотрудничество с компанией, часто охватывающее десятилетия, в первую очередь обусловлено качеством ее продукции.

На конференции прозвучали доклады ведущих экспертов медицинского сообщества в области клинической микробиологии, антимикробной химиотерапии, пульмонологии, оториноларингологии, терапии и урологии из 12 стран, включая Российскую Федерацию [15].

Появление на российском фармацевтическом рынке перорального цефалоспоринового третьего поколения – цефподоксима проксетила, высокоактивного против возбудителей инфекций дыхательных путей, представленного в РФ под торговым наименованием Доксеф, открывает клиницистам дополнительные возможности эффективной антибиотикотерапии респираторных инфекций.

В рекомендациях, разработанных в рамках Стэнфордской программы антимикробной безопасности и устойчивого развития (Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program, 2021, США), предпочтительные режимы терапии острого синусита у взрослых амбулаторных пациентов предусматривают использование амоксициллина клавуланата, цефподоксима или цефуроксима аксетила [16].

Результаты исследования, проведенного в 2023 г. на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, включавшего определение чувствительности 558 изолятов бактерий, в том числе 184 штам-

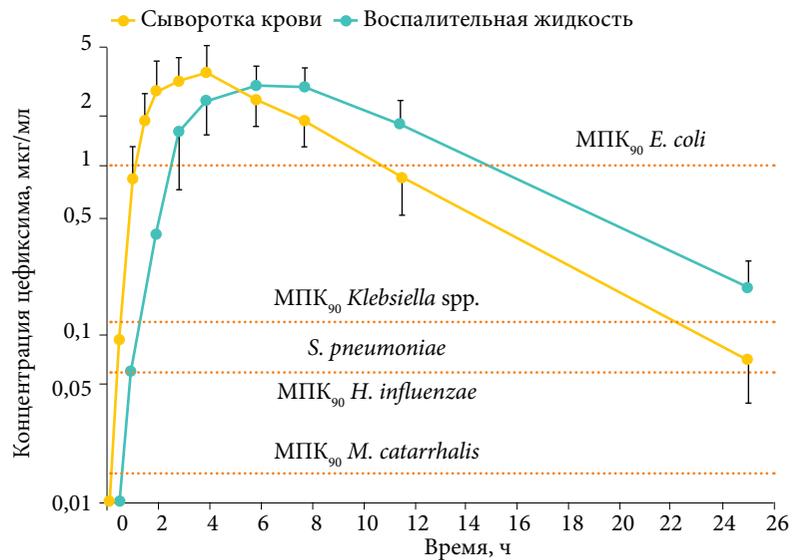


Рис. 2. Среднее содержание цефиксима в сыворотке крови и воспалительной жидкости после приема внутрь в дозе 400 мг (добавлены МПК₉₀ ряда ключевых патогенных микроорганизмов и стандартные отклонения) [13]

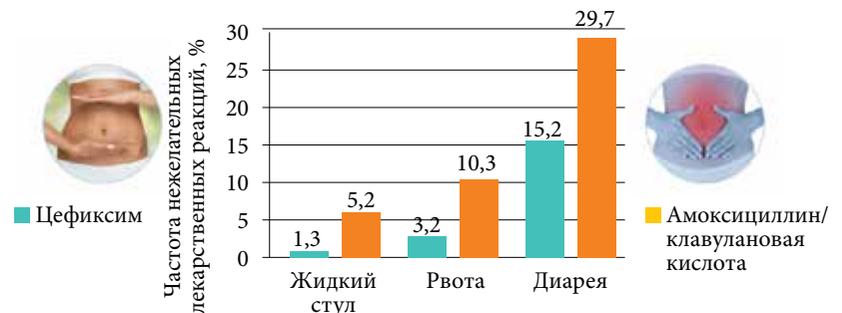


Рис. 3. Частота нежелательных реакций при приеме цефиксима и амоксициллина клавуланата [14]

мов гемофильной палочки, 186 штаммов пневмококков и 188 штаммов *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных регионах Российской Федерации, свидетельствуют о высокой активности *in vitro* цефподоксима в отношении указанных возбудителей [17]. К цефподоксиму оказались чувствительны все протестированные изоляты гемофильной палочки. В отношении данного возбудителя активность цефподоксима превосходила *in vitro* таковую других пероральных антибактериальных препаратов (амоксициллин, амоксициллина клавуланат, цефтибутен, тетрацилин, ко-тримоксазол, макролиды), кроме респираторных фторхинолонов – левофлоксацина и моксифлоксацина. Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму. По активности против пневмококков цефподоксим несколько уступал респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину), линезолиду, цефтаролину, хлорамфениколу, но был эквивалентен по микробиологической чувствительности



Таблица 6. Корреляция чувствительности бактерий к цефтриаксону и цефподоксиму [19]

Возбудитель	Перекрестная чувствительность, %
Стрептококки	99
Стафилококки	96
<i>H. influenzae</i>	100
<i>M. catarrhalis</i>	100

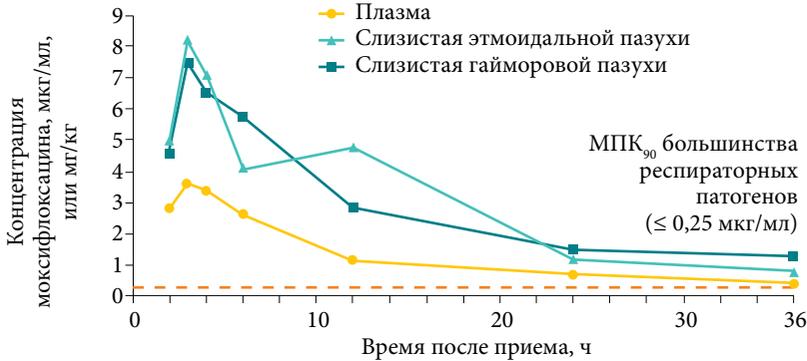


Рис. 4. Концентрация моксифлоксацина в зависимости от времени (пациенты (n = 48) получали моксифлоксацин в дозе 400 мг/сут в течение пяти дней) [23]

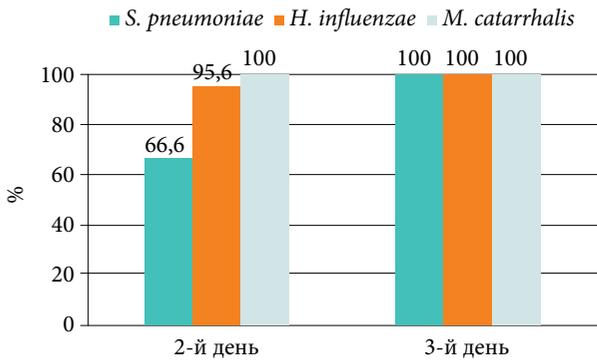


Рис. 5. Скорость эрадикации основных патогенов (исследование SPEED) [24]

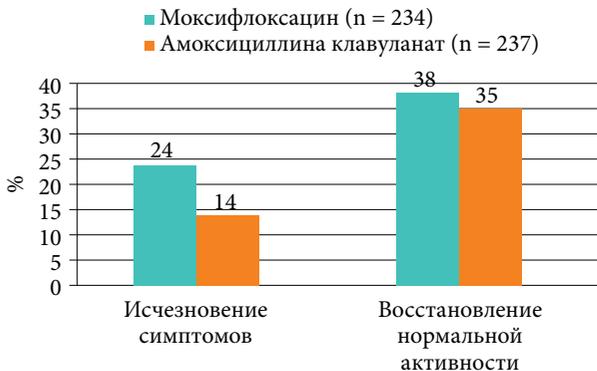


Рис. 6. Эффективность моксифлоксацина и амоксициллина клавуланата на третий день [25]

амоксициллину (81,7 против 83,9%) и цефтриаксону (81,7 против 82,9%). *In vitro* активность цефподоксима в отношении исследованных изолятов *S. pyogenes*, исходя из значений МПК_{50/90} и диапазона значений МПК, составила 100%. Примечательно, что полученные данные свидетельствуют о том, что активность цефподоксима в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* сравнима с активностью амоксициллина и соответственно амоксициллина клавуланата. В то же время в отношении *H. influenzae* цефподоксим превосходил их активность *in vitro* [17].

Немаловажно также и то, что в отношении протестированных респираторных патогенов пероральный цефалоспорин третьего поколения цефподоксим не уступал по активности *in vitro* классическим парентеральным представителям данной группы – цефотаксиму и цефтриаксону. Это делает его оптимальной опцией при проведении ступенчатой терапии цефалоспоринами третьего поколения в стационаре, а также предоставляет возможность замены парентеральной терапии (в частности, цефтриаксоном), неоправданно широко используемой в амбулаторной отечественной практике и несущей в себе значительные неудобства и риски использования вне стационара, на пероральную цефподоксимом без угрозы потери эффективности [18].

Данное положение также подтверждается результатами исследования по прогнозированию чувствительности бактерий к цефподоксиму с использованием результата определения МПК цефтриаксона. В исследовании оценивали соответствие интерпретации результатов определения чувствительности к цефподоксиму и цефтриаксону для 3700 штаммов *Streptococcus* spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, метициллин-чувствительных стафилококков и *Neisseria gonorrhoeae*. На основании результатов исследования был сделан вывод, что МПК цефтриаксона позволяет достаточно точно прогнозировать чувствительность (или резистентность) микроорганизмов к цефподоксиму с приемлемой частотой серьезных ошибок в интерпретации результатов (1,5%) и абсолютным соответствием в аспекте чувствительности > 92% (табл. 6) [19].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании подтверждена сравнимая клиническая эффективность пятидневного курсового лечения цефподоксимом и восьмидневного курса терапии амоксициллина клавуланатом у 512 взрослых пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Показатели клинической эффективности составили 92,3 (215/233) и 93,6% (204/218) соответственно. Приверженность пациентов лечению оказалась значительно выше в группе цефподоксима по сравнению с группой амоксициллина клавуланата (99,2 против 95,5%; $p = 0,011$). Цефподоксим также отличался значительно лучшей переносимостью. Только 1,2% (3/247) пациентов, получавших данный препарат, сообщили о нежелательных лекарствен-



ных реакциях (НЛР). В то же время в группе амоксицилина клавуланата НЛР отмечались в 10,7% случаев [20].

В масштабном проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании оценивали эффективность и безопасность терапии цефподоксимом в дозе 200 мг/сут в течение 5–10 дней (продолжительность курсового лечения определялась лечащим врачом) у 1425 взрослых пациентов с острым максиллярным синуситом или острым тонзиллофарингитом. Средняя продолжительность курса лечения составила $5,87 \pm 1,73$ дня. В целом клиническое выздоровление наблюдалось у 83,3% больных, еще у 16,2% пациентов отмечалось клиническое улучшение. Эффективность терапии у пациентов с острым тонзиллофарингитом была достоверно выше, чем у больных острым синуситом (86,3 против 77,4%; $p < 0,001$). НЛР зарегистрированы у 0,8% пациентов. Все НЛР были легкими или умеренными по тяжести и разрешились по окончании лечения [21].

В другом многоцентровом международном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием взрослых амбулаторных пациентов с острым синуситом эффективность и переносимость цефподоксима проксетила сравнивали с эффективностью и переносимостью цефаклора. В конце лечения цефподоксим проксетил был более эффективен, чем цефаклор, и обеспечил полное клиническое излечение в 84% случаев (102/122). В группе цефаклора этот показатель составил 68% (77/114) ($p = 0,01$) [22].

В ситуациях, когда стартовая терапия неэффективна, используются антибиотики резерва – респираторные фторхинолоны. К сожалению, широкое применение левофлоксацина при пандемии коронавируса, не всегда оправданное, привело к снижению его эффективности и необходимости увеличения дозы.

Основными принципами антибиотикотерапии в сложных клинических случаях являются назначение препарата с высокой активностью антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей острого риносинусита, отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности, подтвержденные эффективность и безопасность препарата. К таким препаратам относится моксифлоксацин, который быстро создает высокие концентрации в тканях придаточных пазух (рис. 4) [23].

В проспективном открытом многоцентровом исследовании SPEED продемонстрирована высокая скорость эрадикации основных респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) на фоне применения моксифлоксацина взрослыми пациентами с подтвержденным острым бактериальным риносинуситом (ОБРС). Моксифлоксацин в дозе 400 мг один раз в сутки в течение десяти дней приводил к эрадикации исходных бактерий у 83,3% пациентов на второй день, у 100% – на третий день и у 97,6% – на четвертый день. Клинический успех

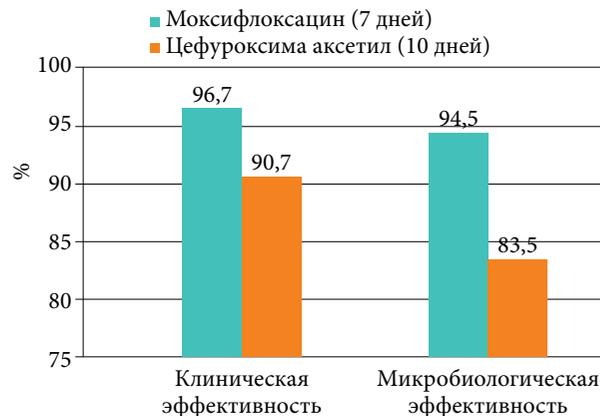


Рис. 7. Эффективность моксифлоксацина и цефуроксима аксетила [26]

Таблица 7. Профиль антибиотиков, назначаемых пациентам в популяции согласно протоколу для лечения текущего эпизода синусита перед включением в исследование [28]

Антибиотик	Количество, абс. (%)
Пенициллины	90 (48,1)
Амоксицилина клавуланат	47 (25,1)
Амоксициллин	40 (21,4)
Бакампициллин	2 (1,1)
Оксациллин	1 (0,5)
Цефалоспорины третьего поколения	27 (14,4)
Цефотиам гексетил	14 (7,5)
Цефподоксим проксетил	10 (5,3)
Цефиксим	3 (1,6)
Макролиды	27 (14,4)
Кларитромицин	12 (6,4)
Рокситромицин	6 (3,2)
Джозамицин	5 (2,7)
Спирамицин	4 (2,1)
Пристинамицин	25 (13,4)
Цефуроксима аксетил	14 (7,5)
Цефалоспорины первого поколения	4 (2,1)
Цефаклор	2 (1,1)
Цефадроксил	1 (0,5)
Цефатризин	1 (0,5)

на контрольном визите отмечался у 94,7% пациентов (рис. 5) [24].

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании среди 475 пациентов, проходивших десятидневный курс терапии по поводу ОБРС, установлена эквивалентность терапии моксифлок-



сацином и амоксициллина клавуланатом при более быстром исчезновении симптомов и восстановлении нормальной активности (рис. 6) [25].

В проспективном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность моксифлоксацина и цефуроксима у пациентов с ОБРС. Продемонстрирована более высокая эффективность моксифлоксацина: микробиологическая – 94,5 против 83,5%, клиническая – 96,7 против 90,7% (рис. 7) [26].

Моксифлоксацин обеспечивает высокую клиническую и микробиологическую эффективность в сложных клинических случаях. Микробиологическая эффективность моксифлоксацина у пациентов с неэффективной стартовой терапией ОБРС, а также у пациентов с неэффективной стартовой терапией и факторами риска составила 97,2 и 95,2% соответственно. Большинство пациентов с неэффективной стартовой терапией исходно принимали амоксициллин (21,4%) и амоксициллина клавуланат (25,1%) (табл. 7) [27].

Применение моксифлоксацина у пациентов с ОБРС по сравнению с использованием левофлоксацина сопровождалось более короткой продолжительностью терапии – $10,4 \pm 4,7$ дня на моксифлоксацине против $12,4 \pm 5,4$ на левофлоксацине, или на 16,1% меньше; более низкой вероятностью клинической неудачи те-

рапии – 10,0 против 13,9%, а также на 30–35% меньшим риском рецидива заболевания. Группу моксифлоксацина представляли 3358 пациентов, группу левофлоксацина – 1522 пациента. Все назначения были первичны, без предшествующей антибиотикотерапии другими препаратами [28].

Клиническое применение пероральных цефалоспоринов третьего поколения (в частности, цефиксима, цефподоксима) при инфекциях верхних дыхательных путей определяется прежде всего спектром их высокой антимикробной активности против основных респираторных патогенов. Положительный клинический опыт применения, описанный в многочисленных международных исследованиях, обосновывает место антимикробных препаратов в терапии указанных инфекций как клинически и микробиологически эффективных и хорошо переносимых в легких и средне-тяжелых клинических ситуациях. В то же время моксифлоксацин с учетом профиля его безопасности и широкого спектра действия представляется разумным терапевтическим вариантом в сложных клинических случаях.

Таким образом, широкий арсенал антимикробных препаратов позволяет специалистам осуществлять грамотный пациент-ориентированный подход к терапии инфекций верхних дыхательных путей в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Huemer M., Mairpady Shambat S., Brugger S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence – implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020; 21 (12): e51034.
2. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., et al. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five-country surveillance study. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5 (2): 139–153.
3. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005; 7 (4): 337–349.
4. Hansen J.G., Schmidt H., Rosborg J., Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995; 311: 233–236.
5. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58 (4): 873–877.
6. Harrison C.J., Woods C., Stout G., et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63 (3): 511–519.
7. Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., et al. Predicting antimicrobial assistance in invasive pneumococcal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40 (9): 1288–1297.
8. Hausen T., Weidlich G., Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection.* 1995; 23 Suppl 2: S65–S69.
9. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2 (10): 593–604.
10. Dagan R., Leibovitz E. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetics pharmacodynamics principles. *Int. J. Infect. Dis.* 2003; 7 Suppl 1: S21–S26.
11. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004; 113 (4): 866–882.
12. Davies H.D., Low D.E., Schwartz B., et al. Evaluation of short-course therapy with cefixime or rifampin for eradication of pharyngeally carried group A streptococci. The Ontario GAS Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21 (5): 1294–1299.
13. Stone J.W., Iinong G., Andrews J.M., Wise R. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23 (2): 221–228.

Очевидная линия терапии

Панцеф®



- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность в отношении основных респираторных и урологических патогенов¹⁻¹⁰
- Рекомендован взрослым и детям с 6 месяцев¹¹
- Прием 1 раз в день¹¹



1. Козлов Р. С. и соавт. Динамика антибиотикорезистентности Streptococcus pneumoniae в России Клинико-микробиологический химиотерапевтический журнал 2010, №4: 329–341; 2. Гучев И. А. и соавт. Роль цефиксима в терапии обострений ХОБЛ. Клинико-микробиологический химиотерапевтический журнал, 2008, Том 10, №3: 271–289; 3. Панякина М. А., Овчинников А. Ю., Мирошниченко Н. А. О целесообразности применения цефиксима для лечения больных острым бактериальным риносинуситом. Фарматека. 2013; 4: 69–73; 4. Белов Б. С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности. РМЖ, 2013, №3: 147–153; 5. Свистушкин В. М., Гадалева С. В. Принципы антибактериальной терапии у пациентов с острой инфекцией верхних отделов дыхательных путей. Медицинский совет, 2018, №8: 16–18; 6. Гончарова С. А. Антибактериальная терапия острого среднего отита в амбулаторных условиях. Терапия. 2019; 8 [34]: 167–172; 7. Рафальский В. В. и соавт. Эффективность и безопасность цефиксима и амоксициллина/клавуланата при лечении бессимптомной бактериурии у беременных: многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. Урология, 2013, №5: 24–28; 8. Гаджиева З. К., Казилев Ю. Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016;3(Приложение 3): 65–76; 9. Рафальский В. В., Довгань Е. В. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей и выбор антимикробной терапии: обманчивая простота. Урология. 2017; 3:104–110; 10. Палагин И. С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134–146; 11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панцеф® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ЛП-№1(000246)-(PF-RU)-250521), гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (ЛП-№(000250)-(PF-RU)-260521). RU/CEP/230601

ООО «АЛКАЛОИД-РУС». 115114, Москва, Летниковская д. 2, стр. 1, этаж 10, пом. I, ком. 1А.
Тел.: (495) 502-92-97. www.alkaloid.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ


ALKALOID



14. Gooch W.M., Philips A., Rhoades 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 (2): S21–S22.
15. <http://alkaloid.com.mk/1st-cefixime-global-meeting-in-istanbul-supported-by-alkaloid> (дата обращения 21.05.2024).
16. Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program. SHC ABX Guidelines: Acute Rhinosinusitis in Adults // med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/outpatientASP/SHC-Outpatient-Sinusitis-Guide.pdf.
17. Козлов П.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю. и др. In vitro активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023; 25 (4): 372–378.
18. Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А. Пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023; 25 (3): 266–276.
19. Jones R.N., Zurenko G.E. Prediction of bacterial susceptibility to cefpodoxime by using the ceftriaxone minimum inhibitory concentration result. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1993; 17 (4): 313–316.
20. Polonovski J.M., El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. *Presse Med.* 2006; 35 (1 Pt 1): 33–38.
21. Hamid O.A., Dokhan M.A.A.A., El Gamea A., et al. Effectiveness and safety of cefpodoxime in upper respiratory tract infections in adult Egyptian population a report from the Egyptian STAR registry. *Egyptian Journal Ear Nose, Throat and Allied Sciences.* 2017; 8 (2): 131–135.
22. Gehanno P., Depondt J., Barry B., et al. Comparison of cefpodoxime proxetil with cefaclor in the treatment of sinusitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 26 Suppl E: 87–91.
23. Gehanno P., Darantière S., Dubreuil C., et al. A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49 (5): 821–826.
24. Ariza H., Rojas R., Johnson P., et al. Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. *BMC Ear Nose Throat Dis.* 2006; 6: 8.
25. Rakkar S., Roberts K., Towe B.F., et al. Moxifloxacin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (5): 309–315.
26. Siegert R., Gehanno P., Nikolaidis P., et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94 (4): 337–344.
27. Gehanno P., Berche P., Perrin A. Moxifloxacin in the treatment of acute maxillary sinusitis after first-line treatment failure and acute sinusitis with high risk of complications. *J. Intern. Med. Res.* 2003; 31: 434–447.
28. Keating K.N., Friedman H.S., Peretto E.M. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Curr. Med. Res. Opinion.* 2006; 22 (2): 327–333.

The Current State and Prospects of Antibacterial Therapy of Upper Respiratory Tract Infections

A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., Yu.O. Nikolaeva, PhD

Russian University of Medicine

Contact person: Yuliya O. Nikolaeva, yu.o.nikolaeva@gmail.com

Complications due to acute respiratory viral infections are not uncommon. Frequent complications, such as bacterial (rhinosinusitis, otitis media), require the doctor to adequately prescribe medications for both therapy and prevention. The main principles of antibiotic therapy in complex clinical cases are as follows: the appointment of an in vitro antibiotic, highly active against the main pathogens, the absence of clinically significant antibiotic resistance, confirmed efficacy and safety of the drug. The clinical use of third-generation oral cephalosporins (in particular, cefixime, cefpodoxime) is determined by the spectrum of their antimicrobial activity against major respiratory pathogens, as well as positive clinical experience described in numerous international studies defining them as clinically and microbiologically effective, well-tolerated antimicrobials in mild and moderate clinical situations. At the same time, moxifloxacin, taking into account its safety profile and wide spectrum of action, seems to be a reasonable therapeutic option in complex clinical cases. Thus, a wide arsenal of antimicrobial drugs allows specialists to implement a competent patient-oriented approach to the treatment of upper respiratory tract infections in various clinical situations.

Keywords: acute respiratory viral infections, bacterial rhinosinusitis, otitis media, antibiotic resistance, fluoroquinolones, moxifloxacin, cephalosporins, cefixime, cefpodoxime, Pancef, Doxef, Kimox