

## Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci w praktyce ambulatoryjnej

### The evaluation of effectiveness and safety of acute otitis media therapy in children in outpatient clinics

GRAŻYNA NIEDZIŁSKA

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Foniatrii i Audiologii Akademii Medycznej w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin

**Wprowadzenie.** Ostre zapalenie ucha środkowego jest jedną z najczęstszych chorób wieku dziecięcego. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają trzy szczepy bakteryjne – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. W związku z narastającym odsetkiem szczepów wytwarzających beta-laktamazy, w ostrym zapaleniu ucha środkowego konieczne staje się zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych.

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena skuteczności leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego cefalosporyną II generacji – cefprozilem.

**Materiał i metody.** Badaniami objęto 760 dzieci z terenów Polski południowo-wschodniej, obojga płci, w wieku od 6 miesięcy do 18 lat. Badania przeprowadzono jako wielośrodkową próbę otwartą. Badania kontrolne (laryngologiczne i audiometryczne) przeprowadzono po 5 lub 10 dniach leczenia.

**Wyniki.** Pełne wyleczenie w okresie obserwacji uzyskano ogółem u 92% chorych dzieci. Obserwowano różnice w odsetku wyleczeń w różnych ośrodkach. Ból ucha i upośledzenie słuchu ustępowały po ok. 3 dniach leczenia antybiotykiem. Objawy uboczne obserwowano u nieznacznego odsetka dzieci. Obejmowały one głównie biegunkę (2% leczonych), nudności i wymioty (0,6% leczonych) i występowały w 3-6 dobie leczenia.

**Wyniki.** Cefprozil wydaje się być skutecznym i bezpiecznym antybiotykiem w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci.

*Otorynolaryngologia, 2003, 2(1), 34-39*

**Słowa kluczowe:** ostre zapalenie ucha środkowego, leczenie, cefprozil

**Introduction.** Acute otitis media is one of the most common pediatric diseases. The crucial pathogen role is attributed to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. The increasing number of beta lactamase positive strains as pathogen factors prompts the application of beta lactam antimicrobial agents in acute otitis media.

**Aim.** The study was aimed to evaluate the effectiveness of second-generation cephalosporin – cefprozil in the therapy of acute otitis media.

**Materials and methods.** This multicenter open study included 760 pediatric patients from southwest Poland, both genders, aged 6 months to 18 years. The follow-up laryngological and audiometric exams were scheduled after five and ten day therapy period.

**Results.** The complete recovery was noted within study observation period in 92% of the patients. There were various recovery time frames in different study centers. Pain and impaired hearing were relieved after approximately 3 days of antibiotic therapy. The side effects were rare and included diarrhea (2%), nausea and vomiting (0,6%), and occurred 3 to 6 days after the antibiotic therapy was started.

**Conclusions.** Cefprozil appears to be an efficient and safe antibiotic in the therapy of acute otitis media in children.

*Otorynolaryngologia, 2003, 2(1), 34-39*

**Key words:** acute otitis media, therapy, cefprozil

Ostre zapalenie ucha środkowego jest jedną z najpowszechniejszych chorób zapalnych u dzieci do piątego roku życia. Około  $\frac{2}{3}$  dzieci przeżywa jedno lub więcej zapaleń do trzeciego roku życia, zaś  $\frac{1}{3}$  zapada na zapalenie ucha więcej niż trzykrotnie. Szczyt zachorowalności przypada między szóstym a trzynastym miesiącem życia. Częstość występowania zapaleń uszu zmniejsza się po 7 roku życia. Rzadziej chorują niemowlęta i małe dzieci poddane troskliwej opiece indywidualnej. W naszym klimacie zapalenie ucha środkowego występuje sezonowo, prawie dwukrotnie częściej w porze jesienno-zimowej.

W patogenezie ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci wymienia się wiele czynników: częste infekcje górnych dróg oddechowych, dysfunkcja trąbki słuchowej, czynniki środowiskowe, genetyczne, immunologiczne i alergiczne. Ostre zapalenie ucha środkowego jest chorobą infekcyjną wyściółki o etiologii bakteryjnej lub wirusowej. Flora bakteryjna uzyskiwana z posiewów wydzieliny z ucha środkowego jest podobna we wszystkich szerokościach geograficznych.

Podstawowymi patogenami są – *Streptococcus pneumoniae* (40%), *Haemophilus influenzae* (30%) i *Moraxella*

*catarrhalis* (około 15%). Zdecydowanie rzadziej występują paciorkowce grupy A i B, *Staphylococcus aureus*, pałeczki *Pseudomonas aeruginosa* oraz inne bakterie, w tym beztlenowe. Brook i Gober, podają że wpływ na stany zapalne ucha środkowego ma flora bakteryjna zasiedlająca część nosową i środkową gardła (*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) [1,2,3,4]. Bernstein zaś uważa, że wczesna kolonizacja nosogardła do 3 miesiąca życia powyższymi szczepami bakterii jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka zapalenia uszu u dzieci [5]. O znaczeniu tych trzech gatunków bakterii decyduje fakt, iż łącznie stanowią od 72-78% wszystkich infekcji drobnoustrojami, przy 16% ujemnych posiewów z ucha.

Zastosowanie leczenia przeciwbakteryjnego jest podstawowym zadaniem lekarza. Lek pierwszego rzutu stosowany jest empirycznie na podstawie wiedzy o najczęściej występujących patogenach i ich wrażliwości. W przypadkach powikłanych, braku poprawy w ciągu 3. pierwszych dni leczenia wykonuje się posiew pobranej wydzieliny i wdraża antybiotyki zgodnie z uzyskanym antybiogramem. Prawidłowo wykonane badanie mikrobiologiczne ma ogromne znaczenie w ustaleniu leczenia, ponieważ, poza określeniem rodzaju czynnika patologicznego, wskazuje również profil jego lekowrażliwości. Odkrycie w 1928 roku przez Aleksandra Fleminga penicyliny zapoczątkowało erę antybiotyków. Początkowe sukcesy terapeutyczne uległy wkrótce ograniczeniu – pojawił się problem lekooporności drobnoustrojów. W 1984 roku Gilbert Welch przedstawił problem oporności na antybiotyki. Opisał też proces wymiany plazmidów odpowiedzialny za rozpowszechnianie się zjawiska lekooporności [6].

Dominujący mechanizm patogenetyczny *H. influenzae* i *M. catarrhalis* wiąże się z wytwarzaniem – $\beta$ -laktamaz – enzymów inaktywujących antybiotyki. W przypadku *S. pneumoniae* utrata powinowactwa do leku wiąże się ze zmianą konfiguracji białek warunkujących syntezę ściany komórkowej. Tak więc bakterie przytłaczają nas nie tylko liczbą, ale również zdolnością do szybkiej ewolucji, przystosowując się do zmiennych warunków środowiska dzięki mutacjom. W związku z narastającym odsetkiem szczepów wytwarzających  $\beta$ -laktamazy, dla skuteczności eradykacji czynnika zapalnego, konieczne może być zastosowanie antybiotyku zawierającego inhibitory  $\beta$ -laktamaz. Do grupy antybiotyków opornych na degradujący wpływ  $\beta$ -laktamaz należą obecnie amoksylicyna z kwasem klawulanowym, cefalosporyny nowych generacji, a przy ich nietolerancji – makrolidy [1,7,8].

Cefprozil jest cefalosporyną II generacji charakteryzującą się dużą aktywnością wobec najważniejszych drobnoustrojów wywołujących zapalenie ucha środkowego. Charakteryzuje się dużą aktywnością wobec szczepów *S. pneumoniae* i jest oporny na enzymatyczną hydrolizę przez wiele  $\beta$ -laktamaz w tym *H. influenzae*

i *M. catarrhalis*, a więc najważniejsze patogeny zapalenia ucha środkowego [9].

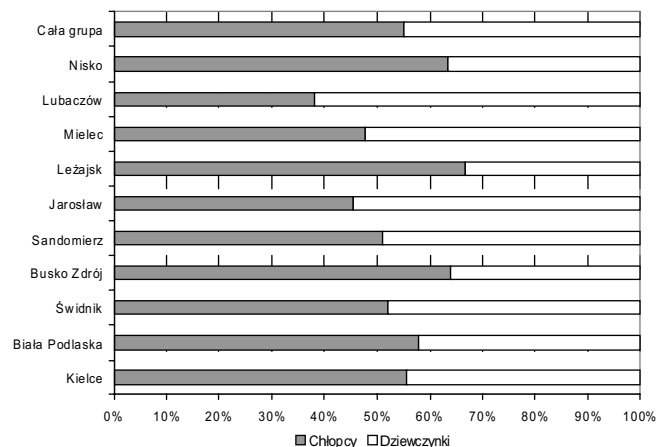
Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii cefprozilem zapalenia ucha środkowego u dzieci.

## PACJENCI I METODY

Badania przeprowadzono jako wieloośrodkową próbę otwartą z udziałem 18 lekarzy z 10 ośrodków na obszarze Polski Południowo-Wschodniej (ryc. 1 i 2). Wszyscy badacze są specjalistami z zakresu otolaryngologii pracującymi w lecznictwie otwartym. Do badań kwalifikowano dzieci obojga płci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat, u których rozpoznano ostre zapalenie ucha środkowego i których rodzice wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.



Ryc. 1. Obszar Polski objęty badaniami



Ryc. 2. Struktura badanej populacji dzieci wg płci i ośrodka

Kryteriami włączenia były:

1. ból ucha,
2. gorączka,
3. objawy ostrego zapalenia uszu w ocenie otoskopowej,
4. współistniejący niedosłuch.

Z badań wyłączeni zostali chorzy z nadwrażliwością w wywiadzie na penicyliny, cefalosporyny, antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, chorzy na przewlekłe lub ostre powikłane zapalenie ucha oraz pacjenci z ciężkimi współistniejącymi chorobami somatycznymi.

Ogółem badanie przeprowadzono w grupie 760 pacjentów w wieku 6 miesięcy do 18 lat, średnia wieku dla całej grupy wynosiła 8,3. Dziewczynki stanowiły 44,7%, chłopcy 55,3% badanej grupy (ryc. 2).

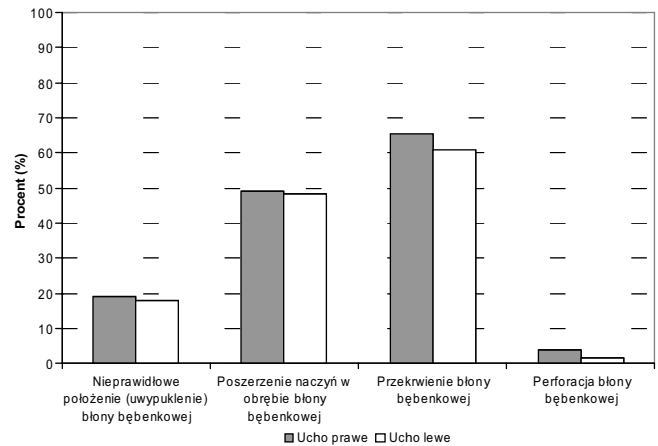
Wszystkie dzieci leczone były cefprozilem. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat otrzymywały lek w dawce 30-40 mg/kg mc/dobę w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin. Dzieci od 6-go roku życia otrzymywały tabletki 2 x dziennie po 250 mg leku, natomiast powyżej 12 roku życia – 2 tabletki odpowiednio do masy ciała po 250 lub 500 mg, co 12 godzin. Cefprozil podawano przez 10 dni dzieciom do 14 roku życia, natomiast starszym, po 15 roku życia, przez okres 5 dni. Skuteczność terapii oceniano w czasie drugiej wizyty i ewentualnie trzeciej, w przypadku utrzymującego się niedosłuchu. Przeprowadzono badanie przedmiotowe, ocenę karty samokontroli, badanie otoskopowe oraz badanie słuchu. Poddawano również analizie dzienniczek samokontroli pacjenta pod kątem występowania objawów niepożądanych.

Przed oceną skuteczności cefprozilu leczenie przeciwbakteryjne stosowano w 11,4% przypadków.

## WYNIKI BADAŃ

### Badania wstępne

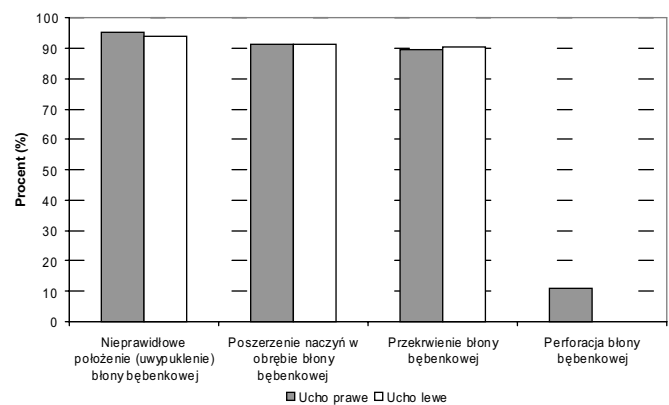
Ocena otoskopowa w czasie wizyty wstępnej wykazała że najczęstszym kryterium włączenia do badań było przekrwienie błony bębenkowej ucha (prawego w 65,6%, lewego w 61,1% przypadków), poszerzenie naczyń krwionośnych w obrębie błony bębenkowej (odpowiednio w 49%, 48,2%). Objaw ten najczęściej był kryterium włączenia w Sandomierzu (UP – 72,5%, UL – 59,8%) najrzadziej w Busku-Zdroju (UP – 12% UL – 10%). Nieprawidłowe położenie błony bębenkowej obserwowano w 19,1%, 17,9% całej grupy badanej. Najczęściej objaw ten stwierdzano w Świdniku (33,7% i 31,7%) najrzadziej w Busku-Zdroju (8,0% i 0,0%). Natomiast perforacja błony bębenkowej była odnotowana u 3,8% dzieci w uchu prawym i 1,6% dzieci w uchu lewym. Największy odsetek perforacji błony bębenkowej stwierdzono w Białej Podlaskiej (8,2%), Świdniku (3,8%) oraz Busku-Zdroju (12%), (ryc. 3).



Ryc. 3. Kryteria włączenia – otoskopia (cała badana grupa)

### Badania kontrolne

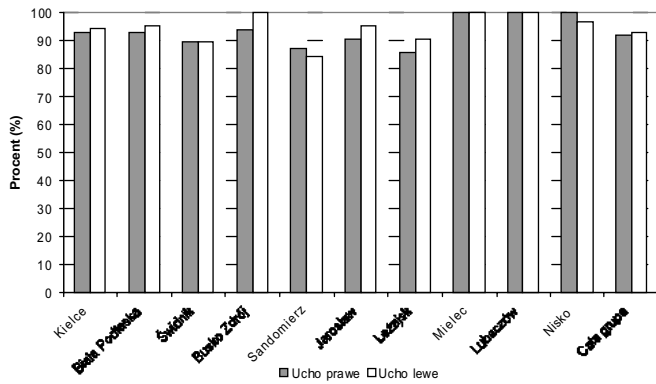
W czasie wizyty kontrolnej lekarze przeprowadzali badanie otoskopowe oraz badanie słuchu. Badanie otoskopowe wykazało prawidłowe położenie błony bębenkowej prawej u 95,1%, lewej u 94% dzieci. Poszerzenie naczyń w obrębie błony bębenkowej prawej ustąpiło u 91,5% dzieci, lewej u 91,4%, przekrwienie błony bębenkowej ustąpiło u 89,4% dzieci w uchu prawym i u 90,5% w uchu lewym w odniesieniu do całej grupy badanej (ryc. 4).



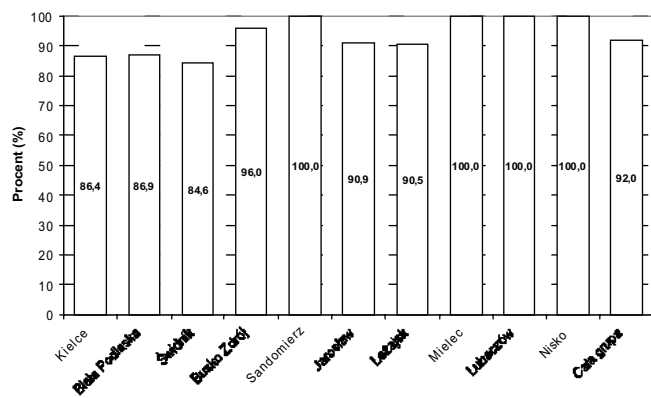
Ryc. 4. Odsetek dzieci, u których ustąpiły objawy (cała grupa)

Badanie akumetryczne w czasie wizyty kończącej leczenie wykazało prawidłowy słuch z odległości 4 m w 92% uszu prawych i 93% uszu lewych. Najśłabsze wyniki w badaniu akumetrycznym uzyskano w ośrodku sandomierskim (UP 87%, UL 84%). Natomiast prawidłową słyszalność po leczeniu u wszystkich pacjentów stwierdzono w Mielcu, Lubaczowie i Nisku (ryc. 5).

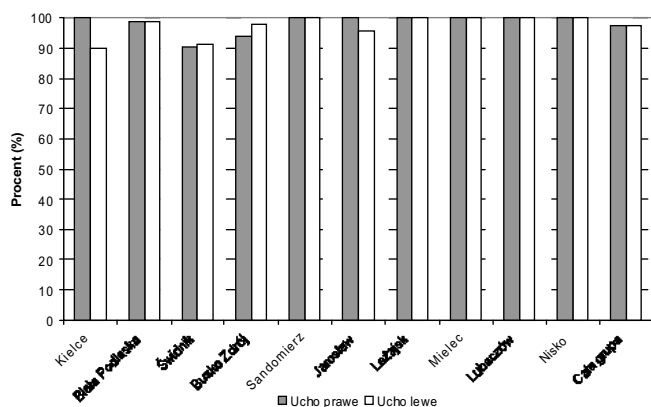
Badanie słuchu stroikami wykazało prawidłową słyszalność u 92% dzieci dla całej grupy. Weber centralny stwierdzono u wszystkich pacjentów z ośrodka w Sandomierzu, Mielcu, Lubaczowie i Nisku. Najśłabsze wyniki, świadczące o zaburzonem przewodnictwie dźwięków



Ryc. 5. Wizyta kończąca leczenie – odsetek dzieci, u których słyszalność wynosi 4 metry (badanie akumetryczne)



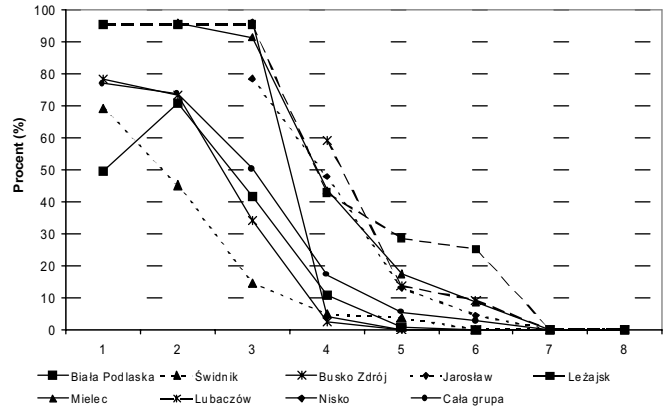
Ryc. 6. Wizyta kończąca leczenie – odsetek dzieci, u których stwierdzono prawidłową próbę Webera



Ryc. 7. Wizyta kończąca leczenie – odsetek dzieci z dodatnią próbę Rinnego

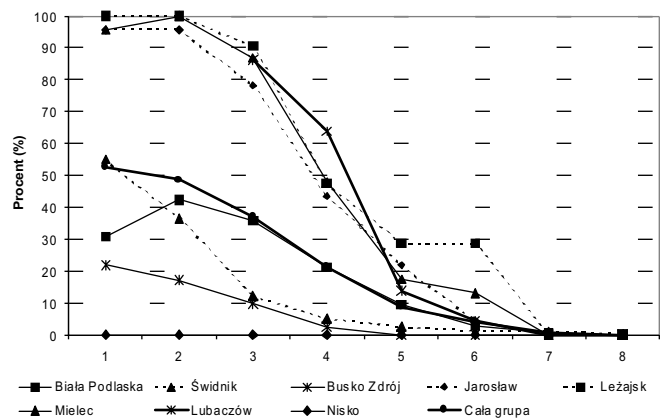
stwierdzono w Świdniku (u 15% leczonych) i Białej Podlaskiej (u 13% leczonych dzieci) (ryc. 6). Lepsze wyniki uzyskano w próbie Rinnego. Próba Rinnego dodatnia występowała w 97,1% w UP i 97,2% w UL dla całej grupy (ryc. 7).

Analiza karty samoobserwacji pacjenta wykazała w odniesieniu do utrzymywania się dolegliwości bólowych, że ustępowały one od trzeciego dnia leczenia. W dobie siódmej nie stwierdzano ich u żadnego pacjenta (ryc. 8). Wyciek z ucha obserwowano jedynie u 4,2% chorych w odniesieniu do całej grupy. W czwartej dobie



Ryc. 8. Karta samoobserwacji pacjenta – występowanie bólu ucha w czasie leczenia

leczenia utrzymywał się on u pacjentów leczonych w Jarosławiu, Świdniku i Białej Podlaskiej, w piątej dobie leczenia nie obserwowano go u żadnego chorego. Z karty samoobserwacji pacjenta wynika, że subiektywnie odczuwali upośledzenie słuchu do siódmej doby leczenia (ryc. 9).



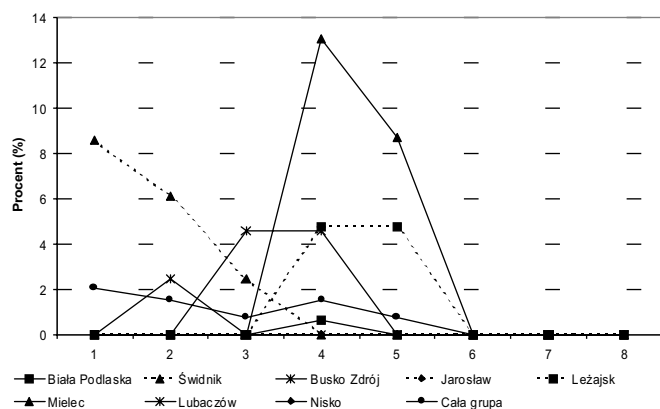
Ryc. 9. Karta samoobserwacji pacjenta – utrzymywanie się upośledzenia słuchu w czasie leczenia

W trakcie leczenia cefprozilem zaobserwowano ustępowanie zmian chorobowych w ocenie subiektywnej pacjenta już od drugiej doby przyjmowania antybiotyku. Objawy kliniczne choroby w ocenie morfologicznej, jak i czynnościowej narządu słuchu ustąpiły w około 93% przypadków leczonych dzieci.

### Objawy niepożądane

Objawy niepożądane zarejestrowano u kilku chorych. Biegunkę odnotowano u 2% leczonych, nudności i wymioty w czasie leczenia występowały u 0,6% leczonych. Najradszym działaniem ubocznym były zmiany skórne, które dotyczyły 0,3% leczonych, pojawiły się one w 2 i 4 dobie leczenia. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały w 3-6 dobie leczenia (ryc. 10).





Ryc. 10. Karta samoobserwacji pacjenta – występowanie biegunki w czasie leczenia

## DYSKUSJA

Badania kliniczne nad skutecznością cefprozilu w leczeniu niepowikłanego zapalenia ucha w porównaniu z amoksycyliną z klawulanianem, Cefaclorem i Cefixymem są prowadzone od 10 lat. Badanie porównawcze cefprozilu z wysokimi dawkami Amoksycyliny z kwasem klawulanowym u dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego przeprowadził Hedrick i wsp [8]. W badaniu wzięło udział 304 dzieci. W grupie dzieci otrzymujących cefprozil odsetek wyleczenia klinicznego wynosił 87%, a w grupie otrzymującej amoksycylinę z klawulanianem – 89%. Nie obserwowano różnic między grupami pod względem skuteczności leczenia w zależności od wieku, nasilenia choroby lub infekcji jedno lub obustronnej. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku była niższa w grupie leczonej cefprozilem w porównaniu z grupą leczoną amoksycyliną z klawulanianem (odpowiednio u 19% dzieci w porównaniu do 32%; biegunka występowała u 9% dzieci leczonych cefprozilem, w porównaniu do 19% w grupie leczonej amoksycyliną). Z wykonanych badań własnych wynika, że cefprozil jest równie skuteczny w leczeniu zapalenia ucha środkowego jak amoksycyliną z kwasem klawulanowym, lecz obarczony znacznie mniejszą częstością występowania działań niepożądanych. Podobne wyniki uzyskali również inni autorzy we wcześniej przeprowadzanych badaniach [5,1,10,11].

## Piśmiennictwo

- Cappelletty DM, Rybak MJ. Bactericidal activities of cefprozil, penicillin, cefaclor, cefixime, and loracarbef against penicillin-susceptible and – resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1148-1152.
- Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 19: 1120-1124.
- Howie VM, Ploussard JH. Simultaneous nasopharyngeal and middle ear exudates cultures in otitis media. *Pediatr Digest* 1972; 13: 31.
- Stenfors LE, Raisanen S. Occurrence of middle ear pathogens in the nasopharynx of young individuals: a quantitative study in four age groups. *Acta Otolaryngol* 1990;109: 142.
- Bernstein JM. Waldeyer's ring and otitis media (the nasopharyngeal tonsil and otitis media). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: 127-132.
- Welch HG. Antibiotic resistance: a new kind of epidemic. *Postgrad Med* 1984; 76, 6: 63-66.
- Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR i wsp. Otitis media-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 165-171.

Pichichero wykazał skuteczność cefprozilu w leczeniu nawracających lub opornych na leczenie ostrych zapaleń uszu u dzieci [12]. W badaniach mikrobiologicznych stwierdzono, że najczęściej izolowanymi bakteriami z płynu wysiękowego ucha były *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Duży odsetek izolatów wytwarzał  $\beta$ -laktamazy. W tej grupie chorych uzyskano wyleczenie w 77% przypadków, co świadczy o dobrej penetracji cefprozilu do płynu ucha środkowego. W badaniach własnych uzyskano wyższy odsetek wyleczeń zapaleń ucha środkowego w porównaniu z cytowaną literaturą. Prawdopodobnie wynika to z faktu udziału w badaniach wszystkich chorych na zapalenie ucha, bez dokonywania selekcji do zapaleń nawrotowych i opornych na leczenie.

Badania kliniczne wykazały, że w ostrym zapaleniu ucha środkowego cefprozil wykazuje bardzo dobrą skuteczność. Bardzo dobre wyniki w ocenie słyszenia świadczą o dobrej penetracji antybiotyku do płynu wysiękowego jamy bębenkowej. Bardzo dobrą skuteczność cefprozilu w leczeniu zapalenia ucha podkreśla Shyu i wsp. [13]. Stwierdzili oni dobrą penetrację antybiotyku do płynu wysiękowego w jamie bębenkowej u wszystkich 89 dzieci leczonych z powodu przewlekłego wysiękowego zapalenia ucha. Antybiotyk jest dobrze oceniany przez pacjentów ze względu na przyjemny smak, wygodne stosowanie i niewielką ilość działań niepożądanych.

Cechy farmakokinetyczne – dobra wchłaniania i penetracja do ucha środkowego jak i farmakodynamiczne pozwalające na stosowanie cefprozilu dwa razy dziennie i uzasadniają stosowanie tego antybiotyku w terapii ostrego zapalenia ucha środkowego.

*Składam podziękowania za udział w badaniach następującym lekarzom: J. Buchacz-Synowiec (Kielce), I. Brzezińska (Biła Podlaska), B. Buniowska (Biła Podlaska), K. Caruk (Biła Podlaska), S. Czop (Biła Podlaska), Z. Derbisz (Jarosław), J. Harpula (Leżajsk), A. Kłusek (Biła Podlaska), K. Omasta (Busko-Zdrój), G. Pękala-Juszczak (Biła Podlaska), M. Pacholec (Mielec), B. Rosińska (Lubaczów), W. Sieczko (Kielce), P. Szczepański (Biła Podlaska), D. Wrońska (Kielce), J. Wawrzyszak (Świdnik), B. Wiater (Sandomierz), A. Zych (Nisko).*

8. Małafiej E. Podstawy antybiotykoterapii w chorobach laryngologicznych oraz zapobieganie występowaniu ostrego zapalenia ucha środkowego. *Otolaryngol Pol* 1997, supl. 26: 38.
9. Wilber RB, Doyle CA, Durham SJ i wsp. Safety profile of cefprozil. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl.2): 5264-5271.
10. Puopolo A, Littlejohn TW, Nolen T i wsp. A randomized, multicenter, comparative trial of cefprozil and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial bronchitis and AECCB. *Infect Med* 1997; 14 (suppl A): 51-69.
11. Thornsberry C, Burton P, Vanderhoof B, Ogilvie P. Regional differences in beta-lactamase and ampicillin and cefprozil resistance in *Haemophilus influenzae* in the United States. *Advan Ther* 1996; 13: 301-311.
12. Pichichero ME, McLinn S, Aronovitz G i wsp. Cefprozil treatment of persistent and recurrent acute otitis media. *Pediatr Inf Dis J* 1997; 16: 471-478.
13. Shyu WC, Haddad J, Reilly J i wsp. Penetration of cefprozil into middle ear fluid of patients with otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2210-2212.