

УДК 615.33.035:616.9

Цефтибутен: место в терапии инфекций

А.В. Веселов, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Бета-лактамы остаются наиболее применяемыми антибиотиками во всем мире, среди которых цефалоспорины занимают одно из ведущих мест. Это обусловлено не только широким спектром действия, но и хорошей переносимостью антибиотиков данного класса. Пероральная терапия с использованием бета-лактамов является неотъемлемой составляющей лечения как амбулаторных больных, так и при ступенчатой

терапии нозокомиальных инфекций. В данном обзоре дана клинико-фармакологическая характеристика перорального цефалоспорина III поколения цефтибутена и сделана попытка определить его место в современной терапии инфекций различной локализации.

Ключевые слова: цефалоспорины, цефтибутен, внебольничная пневмония, синусит, фарингит, острый средний отит, простатит.

Ceftibuten: Current Role in the Therapy of Infections

Veselov A.V., Kozlov R.S.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Beta-lactams remain the most used class of antibiotics all over the world. Among them, cephalosporins occupy the leading place. This is due to not only wide spectrum of activity, but also a good tolerability of this antibiotic class. Oral therapy with beta-lactams is an integral part of therapy of nosocomial community-acquired infections and step-down therapy of nosocomial infections. This

review presents clinical and pharmacological properties of the oral III generation cephalosporin, ceftibuten, and an attempt to determine its place in the modern therapy of different infections.

Key words: cephalosporins, ceftibuten, community-acquired pneumonia, sinusitis, pharyngitis, acute otitis media, prostatitis.

Введение

Высокая стоимость новых препаратов и отсутствие на начальном этапе достаточного количества данных в отношении его клинической эффективности и безопасности являются причиной того, что практикующим врачам очень часто приходится делать выбор среди антимикробных средств, которые уже зарекомендовали себя как эффективные и безопасные. Однако в этой ситуации лимити-

рующим фактором является проблема вторичной резистентности, которая значительно ограничивает их использование в современной медицине. Очень важным, особенно при лечении амбулаторных инфекций, является наличие лекарственной формы препарата для приема внутрь. Этот вопрос наиболее актуален для цефалоспоринов, так как количество пероральных препаратов в данном классе антибиотиков очень ограничено. В связи с этим особое значение имеют пероральные цефалоспорины III поколения как препараты с наиболее широким спектром антибактериальной активности, что позволяет применять данные антибиотики при целом ряде инфекций, включая как амбулаторные, так

Контактные данные:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 61 13 21, 61 13 27

Эл. почта: Alex.Veselov@antibiotic.ru

и нозокомиальные, когда пероральные препараты применяются в составе ступенчатой терапии.

В данном обзоре представлена информация, касающаяся *in vitro* активности, фармакодинамики, результатов клинического применения и профиля безопасности цефтибутена – перорального цефалоспорины III поколения, который был синтезирован в 1985 г. японской компанией Shionogi [1]. Данная информация, на наш взгляд, поможет более адекватно оценить современное место данного препарата в терапии инфекций.

Структура и механизм действия цефтибутена

По химической структуре цефтибутен (7432-S; SCH 39720) является дигидратом (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-амино-4-тиазлил)-4-карбокситронтон-амидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилевой кислоты. Его молекулярная формула $C_{15}H_{14}N_4O_6S_2 \cdot 2H_2O$. Химическая структура цефтибутена представлена на рис. 1.

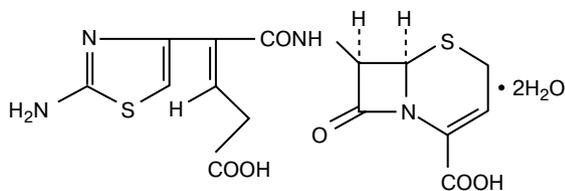


Рис. 1. Химическая структура цефтибутена дигидрата

Механизм бактерицидного действия цефтибутена связан с блокадой синтеза клеточной стенки бактерий за счет влияния на *пенициллинсвязывающие белки* (ПСБ), которые играют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана – биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии. Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* цефтибутен обладает наибольшим аффинитетом к ПСБ 3, за которым следуют ПСБ 1а и ПСБ 1b [2], в то время как среди штаммов *Haemophilus influenzae* наибольший аффинитет отмечен в отношении ПСБ 2 (0,016 мг/л), а также ПСБ 5 (0,023 мг/л) и ПСБ 4 (0,038 мг/л) [3]. Микроорганизмы, у которых имеет место недостаток или отсутствие ПСБ (например, пенициллинорезистентные *Streptococcus pneumoniae* и ампициллинорезистентные штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β -лактамазы), резистентны к пероральным цефалоспорином.

Субингибирующие концентрации цефтибутена также вызывают морфологические изменения, которые приводят к нарушению адгезии *Escherichia*

coli к эпителиальным клеткам, что особенно важно, например, при лечении инфекций мочевыводящих путей [2]. Однако цефтибутен не оказывает отрицательного влияния на защитные свойства полиморфно-ядерных лейкоцитов, такие как хемотаксис, фагоцитоз и хемилюминесценция [4].

Сывороточные концентрации цефтибутена после двукратного приема 200 мг препарата внутрь снижают бактериальное число β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* (МПК 0,12 мг/л) или пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae* (МПК 4 мг/л) на 90% в течение 12 ч и на 99,99% в течение суток. Снижение числа на 90% происходит значительно быстрее (в течение 7–8 ч) при более высоких дозах препарата (например, по 400 мг 2 раза в сутки) [5].

Активность *in vitro*

В целом цефтибутен высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов и устойчив к действию плазмидных β -лактамаз. Однако он менее активен в отношении *Streptococcus* spp. и слабо действует на штаммы *Staphylococcus* spp. [6, 7].

При МПК цефтибутена, равной 8 мг/л или ниже, штамм считается чувствительным к данному препарату (за исключением *H. influenzae*, для которых данный показатель составляет ≤ 2 мг/л). МПК, равная 16 мг/л, указывает на умеренную резистентность штамма, а МПК, равная или превышающая 32 мг/л, свидетельствует о его устойчивости к цефтибутену [2]. Данные пограничные значения строго коррелируют с достигаемой сывороточной концентрацией цефтибутена (16 мг/л) при его приеме в терапевтических дозах (рис. 2).

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы. Цефтибутен высокоактивен в отношении *Neisseria meningitidis* (средняя МПК₉₀ $\leq 0,14$ мг/л), *N. gonorrhoeae* (средняя МПК₉₀ $\leq 0,03$ мг/л), *H. influenzae* (средняя МПК₉₀ $\leq 0,22$ мг/л) и *Moraxella catarrhalis* (средняя МПК₉₀ 2,6–2,9 мг/л), независимо от продукции ими β -лактамаз [8].

Большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* и *Citrobacter diversus*, высокочувствительны к цефтибутену с показателями МПК₉₀ от 0,25 до 4 мг/л [5, 9, 10]. Значения МПК₉₀ для *Morganella morganii* и *Serratia marcescens* варьируют от 1 до 32 мг/л и от 4 до 32 мг/л соответственно, что свидетельствует об их умеренной чувствительности к цефтибутену [11]. *Citrobacter freundii* и *Enterobacter* spp., как правило, устойчивы к цефтибутену (средняя МПК $> 24,9$ мг/л).

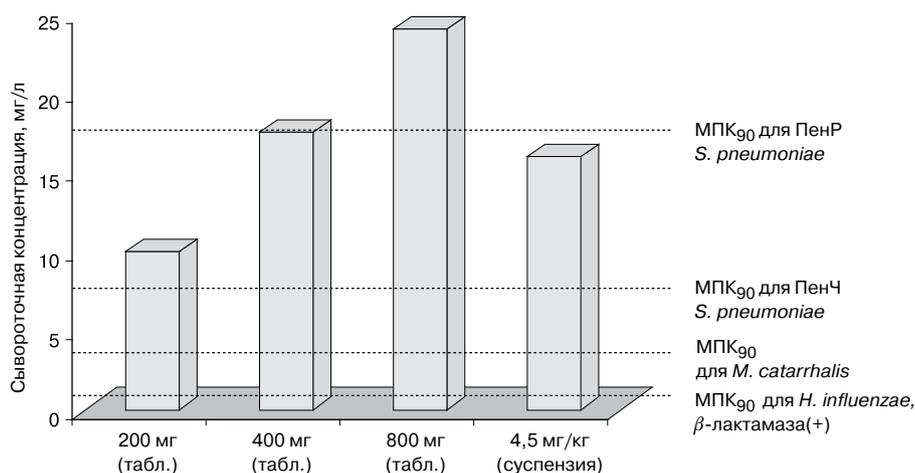


Рис. 2. Пиковые сывороточные концентрации цефтибутена
ПенЧ – пенициллиночувствительные, ПенР – пенициллинорезистентные штаммы.

и МПК₉₀ >32 мг/л). *Aeromonas* spp. и *Brucella* spp. чувствительны: МПК₉₀ ≤8 мг/л [5, 8]. *Helicobacter pylori* чувствителен к данному препарату (МПК₉₀ 8 мг/л), в то время как *Campylobacter jejuni* умеренно чувствителен (МПК₉₀ 16 мг/л). Такие возбудители, как *Pseudomonas aeruginosa*, другие *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia* устойчивы к цефтибутену [6, 9, 12, 13–15].

Значения МПК цефтибутена в отношении различных грамотрицательных микроорганизмов представлены в табл. 1.

Цефтибутен не гидролизуется некоторыми β-лактамазами расширенного спектра (табл. 2).

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* с плазмидными β-лактамазами расширенного спектра (БЛРС), которые устойчивы к цефтазидиму и другим цефалоспорином III поколения, чувствительны к цефтибутену [21, 22]. Такая активность может быть связана с наличием в С-7 позиции карбоксиэтиленового радикала, который замещает метоксииминный остаток, присутствующий у других цефалоспоринов широкого спектра, однако клиническое значение этого факта неизвестно. Последние исследования показали, что цефтибутен может быть рекомендован (с осторожностью) при выделении БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli*, за исключением продуцентов SHV-4, SHV-5 и SHV-12 [23]. Синергизм *in vitro* между цефтибутеном и аминогликозидами четко прослеживается в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae*, за исключением штаммов *K. pneumoniae*, которые продуцируют БЛРС. В свою очередь, комбинация цефтибутена и ципрофлоксацина не продемонстрировала ни синергизм, ни антагонизм в отношении грамотрицательных возбудителей [24].

Грамположительные микроорганизмы.

Стрептококки групп А, С, F и G чувствительны к цефтибутену (МПК₉₀ <2 мг/л), в то время как стрептококки группы В, как правило, резистентны (МПК₉₀ >16 мг/л). *S. pneumoniae* чувствительны к цефтибутену (МПК₉₀ 4–8 мг/л), за исключением штаммов с высоким или промежуточным уровнем резистентности к пенициллину.

Staphylococcus aureus, коагулазонегативные стафилококки резистентны к цефтибутену, что также характерно для *Corynebacterium jeikeium* и *Listeria monocytogenes* при уровне МПК₉₀ >32 мг/л [6, 15, 21].

Enterococcus faecalis и другие энтерококки устойчивы как к цефтибутену, так и ко всем другим цефалоспорином.

Анаэробы. *Bacteroides fragilis*, а также другие грамотрицательные и грамположительные анаэробы (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Clostridium* spp.) устойчивы к цефтибутену при уровне МПК₉₀ >64 мг/л [4, 5].

Другие бактерии. Как и другие цефалоспорины, цефтибутен не активен в отношении *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. и *Mycobacterium* spp.

Фармакокинетика

Биодоступность. Биодоступность варьирует от 75 до 94%; прием пищи снижает абсорбцию цефтибутена примерно на 20% [25–27].

Объем распределения. Общий объем распределения при исследовании его у 6 взрослых пациентов составил 0,21±0,03 л/кг [26]. При исследовании данного показателя натощак у 32 детей общий объем распределения был равен 0,5±0,2 л/кг [25].

Таблица 1. *In vitro* активность цефтибутена в отношении грамотрицательных микроорганизмов в сравнении с другими цефалоспоридами [5, 6, 16–20]

Микроорганизмы	Среднее значение МПК ₉₀ , мг/л			
	цефтибутен (≤8 мг/л)	цефаклор (≤8 мг/л)	цефуроксим (≤8 мг/л)	цефиксим (≤1 мг/л)
Enterobacteriaceae				
<i>Citrobacter diversus</i>	≤0,2		>13,1	0,41
<i>Citrobacter freundii</i>	>24,9	>79	>79	>5,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>34,1	>42,7	>21,2	>11,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	>33,9	>78	>30,9	>10,5
<i>Escherichia coli</i>	0,48	11,2	15,7	0,94
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,07		4,76	0,43
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,15	43,1	17,5	0,25
<i>Morganella morganii</i>	13,8	>95,5	>60,7	>21
<i>Proteus mirabilis</i>	≤0,041	>66	2,18	≤0,03
<i>Proteus vulgaris</i>	≤0,05	>96	>55	≤0,2
<i>Providencia rettgeri</i>	≤0,098	>79,3	>16,2	≤0,17
<i>Providencia stuartii</i>	≤0,48	>72,7	>48,3	>2,4
<i>Serratia marcescens</i>	11,4	>40,7	>38	>14,8
Другие грамотрицательные микроорганизмы				
<i>Acinetobacter</i> spp.	>39,6	>128	>29	>11,6
<i>Haemophilus influenzae</i> , β-лактамаза (+)	≤0,22	>11	>5,5	≤0,09
<i>Haemophilus influenzae</i> , β-лактамаза (-)	≤0,11	>23	0,9	≤0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i> , β-лактамаза (-)	2,6	0,83	2,3	0,4
<i>Moraxella catarrhalis</i> , β-лактамаза (+)	2,9	1,86	1,49	0,45
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,03	0,7	0,09	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,14	0,1	≤0,05	–
<i>Pseudomonas</i> spp.	40,6	>54	>30,7	>22,36

Таблица 2. *In vitro* активность цефтибутена и других цефалоспоринов в отношении штаммов *E. coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра [11]

Цефалоспорины	Пограничное значение МПК	МПК (в мг/л) в отношении <i>E. coli</i>									
		TEM-1	TEM-2	TEM-3	TEM-4	TEM-7	SHV-1	SHV-2	SHV-3	SHV-4	SHV-5
Цефтибутен	≤8	0,12	0,12	0,25	0,25	<0,06	0,5	0,5	0,25	1	8
Цефаклор	≤8	32	32	32	32	2	64	32	128	32	128
Цефиксим	≤1	0,25	0,25	4	8	0,25	0,25	1	1	8	32
Цефподоксим	≤2	0,5	0,5	64	32	1	8	8	32	8	32
Цефуроксим	≤4	4	4	64	64	4	16	16	32	8	32

Период полувыведения. Средний период полувыведения цефтибутена составляет 2,2 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки [26].

Связывание с белками плазмы. Примерно на 60–64% связывается с белками плазмы. Концентрация цефтибутена в плазме на данный показатель не влияет [26].

Проникновение в ткани

Концентрация в плазме. У взрослых средняя пиковая концентрация в сыворотке крови (C_{\max}) создается через 2,5 ч после приема препарата внутрь. Сывороточная концентрация цефтибутена после приема 200, 400, или 800 мг составляет 9,85, 16,99 и 23,94 мкг/мл соответственно. Концентрация после приема 200 и 400 мг имеет линейный характер, в то время как при приеме 800 мг цефтибутена наблюдается нелинейная фармакокинетика с концентрацией в сыворотке на 30% ниже ожидаемой [26].

Рекомендуемая для детей от 6 мес до 17 лет доза 9 мг/кг в сутки обеспечивает пиковую концентрацию через 2 ч после приема препарата внутрь и варьирует от 12 до 16 мкг/мл, что соответствует C_{\max} после приема 400 мг цефтибутена у взрослых [25].

Бронхиальный секрет. Средняя концентрация цефтибутена в жидкости, выстилающей альвеолы, и в бронхиальном секрете составляет соответственно 15 и 37% от его сывороточной концентрации [28].

Мокрота. Концентрация в мокроте составляет около 7% от сывороточной концентрации цефтибутена. При назначении цефтибутена по 200 мг 2 раза в сутки или по 400 мг 1 раз в сутки средняя C_{\max} в мокроте (1,5 мкг/мл) обнаруживается, как и сывороточная C_{\max} (17 мкг/мл), через 2 ч после приема препарата. Кроме того, у цефтибутена более длительный период полувыведения из мокроты, в сравнении с кровью.

Среднее ухо. У детей с острым средним отитом пиковые концентрации цефтибутена в полости среднего уха примерно одинаковы с его сывороточной концентрацией через 4 ч после приема препарата. У детей, получавших цефтибутен в дозе 9 мг/кг, эта концентрация составила 14 мкг/мл через 4 ч после приема. Процент проникновения в содержимое среднего уха составил 73 [25], что намного выше, чем при назначении других цефалоспоринов, включая цефуроксим аксетил и цефиксим [7].

Кожа и мягкие ткани. Распределение цефтибутена в воспаленных коже и мягких тканях было изучено на нескольких «пузырных» моделях (fluid blister model) [26]. У добровольцев, получавших по 200 мг цефтибутена 2 раза в сутки в течение 2 дней или однократно 200 мг в сутки в течение 3 дней, соотношение концентраций в пузырьном содержимом и сыворотке составило 113%, что свидетельствует о хорошем проникновении цефтибутена, и, что особенно важно при лечении закрытых воспалительных процессов, в труднодоступные анатомические области.

Грудное молоко. Цефтибутен не определяется в грудном молоке, что было показано при назначении цефтибутена однократно в дозе 200 мг шести женщинам-добровольцам, однако используемый метод не позволял определять концентрации ниже 1 мкг/мл [26].

Ликвор. Данных о проникновении цефтибутена в спинномозговую жидкость нет.

Метаболизм

При исследовании цефтибутена, меченного радионуклидами, было обнаружено, что основным метаболитом препарата является *cis*-цефтибутен, который обнаруживался преимущественно в плазме крови и моче. Использование жидкостной и тонкослойной хроматографии позволило определить, что примерно от 4,3 до 7% и от 7,2% до 9,2% назначенной дозы цефтибутена присутствует в виде *trans*-изомера в плазме и моче соответственно. *Trans*-изомер обладает примерно в 8 раз меньшей антибактериальной активностью, чем *cis*-изомер [27, 29].

Экскреция

От 60 до 70% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч с момента приема. Оставшиеся 10–20% препарата выводятся в виде *trans*-изомера. Внепочечные механизмы экскреции составляют 10–20% от общего клиренса [26]. У 6 здоровых взрослых добровольцев 56% от принятой дозы цефтибутена было обнаружено в моче и 39% – в фекалиях через 24 ч после приема препарата. Так как большая часть препарата выводится через почки, то пациентам с почечной дисфункцией и находящимся на диализе необходима коррекция дозы [27, 29]. Не исключено, что у детей до 5 лет задействованы другие механизмы выведения цефтибутена из организма, однако однозначных данных на этот счет нет [25, 30].

Лекарственные взаимодействия

Теофиллин. Потенциально возможные лекарственные взаимодействия цефтибутена и теофиллина были исследованы на здоровых добровольцах. Цефтибутен в дозе 200 мг 2 раза в сутки назначался внутрь на протяжении 7 дней 21 здоровому мужчине в возрасте от 21 до 37 лет. Теофиллин вводился внутривенно в дозе 4 мг/кг на 6-й день. Фармакокинетика теофиллина не претерпевала изменений в последующие 48 ч, что позволило предположить, что цефтибутен может использоваться совместно с препаратами, метаболизм которых проходит в печени с участием системы цитохрома P450 [31].

Таблица 3. Нежелательные явления при приеме цефтибутена, зарегистрированные у взрослых пациентов (n=1092)

Частота	Нежелательные явления	Частота, %
Клинические проявления		
≥1%	Тошнота	4
	Головная боль	3
	Диарея	3
	Диспепсия	2
	Головокружение	1
	Боль в животе	1
	Рвота	1
<1%, но >0,1%	Анорекия	
	Запор	
	Сухость во рту	
	Одышка	
	Дизурия	
	Отрыжка	
	Усталость	
	Метеоризм	
	Разжижение стула	
	Кандидоз	
	Заложенность носа	
	Парестезии	
	Кожный зуд	
	Сыпь	
Сонливость		
Извращение вкуса		
Крапивница		
Вагинит		
Отклонения лабораторных показателей		
≥1%	Повышение уровня мочевины	4
	Увеличение числа эозинофилов	3
	Снижение гемоглобина	2
	Повышение АлАТ	1
	Повышение билирубина	1
<1%, но >0,1%	Повышение щелочной фосфатазы	
	Повышение уровня креатинина	
	Увеличение числа тромбоцитов	
	Снижение числа тромбоцитов	
	Лейкопения	
	Повышение АсАТ	

Антациды и блокаторы H₂-рецепторов. Влияние повышения внутрижелудочного уровня pH на биодоступность цефтибутена было исследовано у 18 здоровых взрослых добровольцев. Цефтибутен назначался в виде капсул, содержащих 400 мг препарата. Однократная доза жидкого антацида не влияла на показатели C_{max} или площади под фармакокинетической кривой (ПФК) цефтибутена, однако прием 150 мг ранитидина каждые 12 ч в течение 3 дней повышал C_{max} цефтибутена на 23%, а его ПФК – на 16%. Клиническое значение данных изменений неизвестно [32].

Нежелательные явления

Взрослые. В клинических исследованиях цефтибутена приняло участие 1728 взрослых пациентов: 1092 в США (табл. 3) и 636 – в других странах. Цефтибутен применялся в рекомендуемой дозе 400 мг в сутки. Не было зафиксировано ни одного случая смерти или утраты трудоспособности из-за токсических проявлений на фоне приема цефтибутена. У 36 (2%) из 1728 пациентов прием препарата был прекращен из-за нежелательных явлений, которые, по мнению исследователей, возможно, скорее всего или наверняка были связаны с приемом цефтибутена. В основном это было связано с проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота или рвота. У 6 (0,3%) из 1728 пациентов прием был прекращен в связи появлением сыпи или кожного зуда, которые, по мнению исследователей, были связаны с приемом цефтибутена.

Дети. В клинических исследованиях цефтибутена приняли участие 1152 детей: 772 – в США (табл. 4) и 380 – в других странах, 97% из которых были <12 лет. Цефтибутен применялся в виде суспензии в рекомендуемой дозе 9 мг/кг 1 раз в сутки (максимальная доза 400 мг в сутки) в течение 10 дней. Не было зарегистрировано ни одного случая смерти или тяжелых жизнеугрожающих нежелательных явлений. У 8 (<1%) из 1152 пациентов прием препарата был прекращен, так как, по мнению исследователей, нежелательные явления возможно, скорее всего или отчетливо были связаны с приемом цефтибутена. У 7 из 8 пациентов нежелательные явления были связаны с расстройствами желудочно-кишечного тракта: рвота или диарея. У одного пациента лечение было прекращено в связи с появлением сыпи, которая, скорее всего, была связана с приемом цефтибутена [33].

Постмаркетинговые исследования. Следующие нежелательные явления были зарегистрированы при приеме цефтибутена при проведении международных постмаркетинговых исследований:

Таблица 4. Нежелательные явления при приеме суспензии цефтибутена, зарегистрированные у детей (n=772)

Частота	Нежелательные явления	Частота, %
Клинические проявления		
≥1%	Диарея	4
	Рвота	2
	Боль в животе	2
	Разжижение стула	2
<1%, но >0,1%	Возбуждение	
	Анорексия	
	Дегидратация	
	Пеленочный дерматит	
	Головокружение	
	Диспепсия	
	Лихорадка	
	Головная боль	
	Гематурия	
	Гиперкинезы	
	Бессонница	
	Раздражительность	
	Тошнота	
	Кожный зуд	
	Сыпь	
	Озноб	
	Крапивница	
Отклонения лабораторных показателей		
≥1%	Увеличение числа эозинофилов	3
	Повышение уровня мочевины	2
	Снижение гемоглобина	1
	Увеличение числа тромбоцитов	1
<1%, но >0,1%	Повышение АлАТ	
	Повышение АсАТ	
	Повышение щелочной фосфатазы	
	Повышение билирубина	
	Повышение креатинина	

афазия, желтуха, мелена, психоз, стридор, токсический эпидермальный некролиз, повышение ЛДГ (очень редко).

Нежелательные явления при применении цефалоспориновых антибиотиков. Кроме вышеперечисленных нежелательных явлений при приеме цефтибутена, существует целый ряд нежелательных лекарственных реакций, характерных для класса цефалоспориновых антибиотиков в целом: аллер-

гические реакции, анафилаксия, лекарственная лихорадка, синдром Стивенса–Джонсона, многоформная эритема, почечная дисфункция, токсическая нефропатия, холестаза, апластическая анемия, гемолитическая анемия, глюкозурия, нейтропения, панцитопения, агранулоцитоз, псевдомембранозный колит. У некоторых цефалоспоринов была отмечена способность провоцировать судорожный синдром, в частности у пациентов с почечной недостаточностью, у которых не проводилась коррекция дозы.

Сравнение нежелательных явлений при приеме цефтибутена и других цефалоспоринов приведено в табл. 5.

Клиническое применение

Инфекции мочевыводящих путей

В несравнительных исследованиях при лечении острых неосложненных и осложненных *инфекций мочевыводящих путей* (ИМП) общая клиническая эффективность цефтибутена («выздоровление» и «улучшение») была достигнута в 65–100% случаев (табл. 6).

Бактериологическая эрадикация и клиническая эффективность были достигнуты у 93% пациентов с острыми неосложненными ИМП на 5-9-й день после лечения цефтибутоном в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Через 4-6 недель после лечения клиническая эффективность была отмечена у 91% пациентов [36]. У 5 пациентов был отмечен рецидив инфекции на 5–9-й день после лечения и у других 5 – на 4–6-й неделе после завершения терапии.

Хороший или отличный клинический ответ был получен у 65-83% пациентов с осложненными ИМП, в то время как бактериологическая эрадикация была достигнута у 60-80% пациентов [34, 35, 37].

В сравнительных исследованиях у пациентов с осложненными или рецидивирующими ИМП цефтибутен показал равную или большую эффективность в сравнении с цефаклором и ко-тримоксазолом [38–40]. Хороший или отличный клинический ответ был получен у 87% пациентов, находившихся на терапии цефтибутоном в дозе 200 мг 2 раза в сутки в сравнении с 79% эффективности в группе цефаклора (по 500 мг 3 раза в сутки) через 5 дней терапии. Показатели бактериологической эрадикации были одинаковы в обеих группах (71 и 68% соответственно) [40]. Цефтибутен и цефаклор оказались активными в отношении 95% (111 из 117) и 86% (89 из 103) штаммов возбудителей, выделенных перед началом лечения, среди

Таблица 5. Частота нежелательных явлений у детей с фарингитом или острым средним отитом при применении цефтибутена и препаратов сравнения [11]

Нежелательные явления	Цефтибутен (n=702)	Цефаклор (n=137)	Феноксиметилпенициллин (n=202)
	количество пациентов (%) с нежелательными явлениями		
Диарея	23 (3,3)	8 (5,8)	4 (2)
Рвота	21 (3)	5 (3,6)	2 (0,9)
Тошнота	8 (1,1)	1 (0,7)	2 (0,9)
Боль в животе	6 (0,8)	0	3 (1,5)
Диспепсия	3 (0,4)	4 (2,9)	1 (0,5)
Крапивница	3 (0,4)	0	2 (0,9)
Сыпь	3 (0,4)	5 (3,6)	1 (0,5)
Головная боль	4 (0,6)	0	2 (0,9)
Кандидоз	0	3 (2,2)	0
Лихорадка	1 (0,1)	2 (1,4)	0
Разжижение стула	2 (0,3)	1 (0,7)	0
Всего	74 (10)	29 (21)	17 (8)

Таблица 6. Эффективность цефтибутена (СТВ) у пациентов с острыми неосложненными (Н) или осложненными (О) ИМП

Ссылка	Доза (в мг) и продолжительность (в днях)	Число пациентов (тяжесть ИМП)	Клиническая эффективность, %	Эрадикация, %	Общая эффективность ^{a,b}	Рецидив инфекции, %	Сравнительная эффективность
Несравнительные исследования							
[34]	200 2 раза в сутки или 3 раза в сутки × 6–14	6 (О)		84 ^a	83		
[35]	200 2 раза в сутки × 5	23 (О)		61 ^a	65		
[36]	400 1 раз в сутки × 7	67 (Н)	93 ^c	93 ^c		9 ^d	
Suzuki et al. (1989)	100 2 раза в сутки × 3	7 (Н)		85 ^a	100		
[37]	200 2 раза в сутки × 5	11 (О)		27 ^a	82		
Сравнительные исследования							
[38]	СТВ 9 мг/кг в сутки	96 (О) ^e	90 ^c	98 [*]		6 ^d	СТВ ≥ SXT
	SXT 8/40 мг/кг в сутки × 10	45 (О) ^e	89 ^c	88 ^c		6 ^d	
[39]	СТВ ^f	29 (О)	86 ^c	59 ^c			СТВ ≥ SXT
	SXT ^f × 10–14	11 (О)	58 ^c	36 ^c			
[40]	СТВ 200 2 раза в сутки	111 (О)		71 ^a	87		СТВ = CEC
	CEC 500 3 раза в сутки × 5	94 (О)		68 ^a	79		

Примечание: ^a оценено через 3 дня терапии у пациентов с острыми неосложненными инфекциями и через 5 дней лечения у пациентов с осложненными инфекциями; ^b общая эффективность определяется как «отличный» (выздоровление) или «хороший» (улучшение) клинический и бактериологический ответ; ^c оценено через 5-9 дней после завершения лечения; ^d рецидив инфекции через 4-6 недель после завершения лечения; ^e дети от 6 мес до 12 лет; ^f дозы не указаны. CEC – цефаклор, SXT – ко-тримоксазол, * $p < 0,02$ при сравнении с ко-тримоксазолом

Таблица 7. Клиническая и бактериологическая эффективность цефтибутена при инфекциях верхних или нижних дыхательных путей

Ссылка	Доза (в мг) и продолжительность (в днях)	Число пациентов	Клинический ответ, %		Бактериологическая эрадикация в конце лечения, %	Рецидив инфекции через 2–4 нед после завершения лечения, %	Сравнительная эффективность
			отличный/выздоровление	хороший/улучшение			
Инфекции нижних дыхательных путей							
Несравнимые исследования							
[42] ^a	100 3 раза в сутки или 200 2 раза в сутки × 7–14	16 (С)	25	44			
[43] ^a	200 2 раза в сутки × 3–7	24 (С)	4	75			
[44] ^a	200 2 раза в сутки или 3 раза в сутки × 3–14	20 (С)	15	55			
Сравнимые исследования							
[45] ^b	СТВ 200 2 раза в сутки СЕС 500 3 раза в сутки × 5–14	66 (А/С) 28 (А/С)	72 78	20 15	91 89		СТВ=СЕС
[46] ^b	СТВ 200 2 раза в сутки СЕС 500 3 раза в сутки × 14	71 (С) 74 (С)	4 3	68 69	77 65		СТВ=СЕС
Острый средний отит							
[47] ^b	СТВ 9 мг/кг в сутки СЕС 40 мг/кг в сутки ^d × 10	106 48	75 65	14 23	88 ^f 88 ^f	12 18	СТВ=СЕС
[48] ^b	СТВ 9 мг/кг в сутки АМ/СЛ 40 мг/кг в сутки ^d × 10	121 98	76 85	17 12		13 15	СТВ=АМ/СЛ
Острый стрептококковый фарингит и скарлатина							
[49] ^b	СТВ 9 мг/кг в сутки РВ 20 мг/кг в сутки ^d × 10	294 ^g 132 ^g	92* 84	5 5	91* 80	5 7	СТВ ≥ РВ
Острый бактериальный синусит							
[50] ^b	СТВ 400 1 раза в сутки АМ/СЛ 500 3 раза в сутки × 10–14	25 10	68 60	32 40			СТВ=АМ/СЛ

Примечание: ^a – клинический ответ определяется как «отличный» при значительном улучшении состояния по признакам и симптомам инфекции и при наличии эрадикации; улучшение – по признакам и симптомам инфекции и при наличии эрадикации (полной или частичной) через 5 дней расценивается как «хороший» клинический ответ; ^b – клинический ответ определяется как «выздоровление» или «улучшение» по клиническим признакам в конце терапии; ^c – выздоровление и улучшение; ^d – в 3 приема; ^e – дети от 6 мес до 8 лет; ^f – предполагаемая эрадикация; ^g – дети от 3 до 18 лет;

А – острый бронхит, обострение хронического бронхита или пневмония;
АМХ/СЛ – амоксициллин/клавуланат; С – хронический бронхит, инфицированные бронхоэктазы или пневмония;
СЕС – цефалор; РВ – феноксиметилпенициллин;
^{*} $p < 0,01$ при сравнении с феноксиметилпенициллином

которых наиболее частыми были *E. coli*, а также *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis* и *Citrobacter freundii*. В рандомизированном исследовании у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет клиническая эффективность была сопоставима в группах цефтибутена (9 мг/кг в сутки, n=96) и ко-тримоксазола (8/40 мг/кг в сутки, n=45), составляя 90 и 89% соответственно через 5–9 дней после завершения лечения [38]. Однако в группе цефтибутена была отмечена лучшая бактериологическая эффективность – 98%, в сравнении с 88% в группе ко-тримоксазола ($p < 0,02$). У взрослых пациентов с осложненными ИМП на 5–9-й день после окончания лечения цефтибутен был более эффективен, чем ко-тримоксазол (дозы не указаны), с уровнями клинической и бактериологической эффективности, равными 86 vs 58% и 59 vs 36% соответственно [39]. В открытом проспективном рандомизированном исследовании цефтибутена и цефиксима (каждый применяли в дозе 200 мг 2 раза в сутки), при осложненных ИМП была показана сходная клиническая (78,3% vs 77,3%, $p=0,9$) и бактериологическая (52,2% vs 63,6%, $p=0,08$) эффективность. Нежелательные явления при терапии цефтибутеном включали диарею и незначительное повышение активности трансаминаз у 2 (6,5%) пациентов. В группе цефиксима у 2 (6,5%) пациентов были отмечены незначительное повышение активности трансаминаз и кожная сыпь у 1 (3,2%) пациента. Ни один из данных пациентов не прекратил лечения в связи с развившимся нежелательным явлением [41].

Инфекции нижних дыхательных путей

При острых или хронических инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных респираторными патогенами, такими как *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, в клинических исследованиях также была показана клиническая эффективность цефтибутена.

В нескольких небольших сравнительных исследованиях была выявлена терапевтическая эффективность цефтибутена у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, данные по которым отображены в табл. 7.

У пациентов с хроническими инфекциями нижних дыхательных путей, которые представлены инфицированными бронхоэктазами и хроническим бронхитом, клинический ответ варьировал от 69 до 79% после приема цефтибутена в дозе 100 мг 3 раза в сутки или по 200 мг 2 или 3 раза в сутки [42–44].

В сравнительных исследованиях цефтибутен в дозе 400 мг 1 раз в сутки или по 200–300 мг 2 раза в сутки показал сравнимую клиническую

эффективность с цефаклором по 250 или 500 мг 3 раза в сутки (см. табл. 7). Клинический ответ у пациентов с острым бронхитом, пневмонией или инфицированными бронхоэктазами составил 92% после 5–14 дней терапии цефтибутеном vs 93% после терапии цефаклором; при этом бактериологическая эрадикация была достигнута у 91 и 89% пациентов соответственно [45]. Более низкий уровень ответа был получен у пациентов с хроническими инфекциями нижних дыхательных путей. Клиническая эффективность и в группе цефтибутена, и в группе цефаклора составила 72%, при этом уровни бактериологической эрадикации были 77 и 65% соответственно [46]. Цефтибутен был одинаково эффективен у пациентов с пневмонией и бронхоэктазами (93 и 92%) [45]. Эффективность и безопасность короткого курса цефтибутена (400 мг 1 раз в сутки, 5 дней; n=163) сравнивалась с терапией амоксициллином/клавуланатом (250/125 мг 3 раза в сутки, 10 дней; n=172) в многоцентровом исследовании у 335 взрослых пациентов с обострением хронического бронхита. Клинический ответ был сравним между группами, с показателями улучшения/выздоровления 134/145 (92,4%) в группе цефтибутена и 139/150 (92,7%) в группе амоксициллин/клавуланата. Общий показатель бактериологической эрадикации был одинаков (цефтибутен – 88,3%; амоксициллин/клавуланат – 87,5%). Частота нежелательных явлений была также сравнима в обеих группах: 24/163 (14,7%) в группе цефтибутена и 27/172 (15,5%) в группе амоксициллина/клавуланата [51].

Инфекции верхних дыхательных путей

Острый средний отит у детей. Активность цефтибутена в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов бактерий предполагает его эффективное применение при остром среднем отите, в этиологии которого штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующие β -лактамазы, занимают ведущее место. Активность цефтибутена в отношении данных возбудителей, а также других патогенов, таких как *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, была показана в исследованиях *in vitro* и на животных моделях [11].

Клиническая эффективность цефтибутена в дозе 9 мг/кг в сутки была оценена в двух многоцентровых исследованиях у детей с острым средним отитом в возрасте от 6 мес до 8 лет [47, 48]. Эффективность цефтибутена была сравнима с таковой цефаклора и амоксициллина/клавуланата, которые применялись в дозе 40 мг/кг в сутки в 3 приема. Клинический ответ в группе цефтибутена и цефаклора, которые применялись в течение

10 дней, составил 89 и 88% соответственно; при этом уровень эрадикации возбудителя был одинаков в обеих группах – 88% [47]. Клиническая эффективность (разрешение клинических признаков и симптомов инфекции) была достигнута у 75% пациентов в группе цефтибутена и у 65% пациентов в группе цефаклора через 1–3 суток после окончания лечения. Клинический ответ сохранялся у 88 vs 82% пациентов через 2–4 недели после лечения. Клинический ответ был получен у 93% пациентов в группе цефтибутена и у 97% в группе амоксициллина/клавуланата и сохранялся у 87 vs 85% через 2–4 недели после завершения терапии [48]. Бактериологическая эффективность в данном исследовании не оценивалась.

Тонзиллофарингит. Цефтибутен при однократном приеме в дозе 9 мг/кг в сутки оказался клинически и бактериологически эффективнее в сравнении с феноксиметилпенициллином в дозе 25 мг/кг/сут (в 3 приема) у детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет с симптомами тонзиллофарингита или скарлатины, вызванных β -гемолитическими стрептококками группы А (БГСА) [49]. Через 5–7 дней после лечения клинический ответ был отмечен у 97% пациентов, получавших цефтибутен и у 89% больных, получавших феноксиметилпенициллин ($p < 0,01$); бактериологическая эффективность составила 91% vs 80% соответственно ($p < 0,01$). Через 2–3 недели бактериологическая эрадикация сохранялась у большего числа пациентов в группе цефтибутена (89% vs 79%), однако эта разница между группами была недостоверной. Количество рецидивов заболевания и эпизодов реинфекции было одинаковым в обеих группах: 4 и 1% в группе цефтибутена и 6 и 1% в группе феноксиметилпенициллина соответственно. В подгруппе пациентов со скарлатиной оба препарата продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность, однако уровень бактериологической эрадикации составил 90% (18 из 29) в группе цефтибутена и 71% (5 из 7) в группе феноксиметилпенициллина. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании эффективности цефтибутена у пациентов с бактериологически подтвержденным тонзиллофарингитом, вызванном БГСА, данный препарат в дозе 9 мг/кг однократно в течение 5 дней, сравнивался по клинической эффективности и переносимости с 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина в дозе 50000 МЕ/кг (в 3 приема). Клиническая эффективность на 7–9-й день после окончания терапии составила 86,9% (419/482) в группе цефтибутена и 88,6% (1198/1352) в группе феноксиметилпенициллина ($p = 0,0152$). Разрешение симптомов было достоверно быстрее в группе цефтибутена

($p = 0,043$), в которой была отмечена также и лучшая комплаентность ($p = 0,001$). Эрадикация стрептококков группы А на 2–4-й день после лечения отмечалась в 78,49% случаев при применении цефтибутена и в 84,42% случаев при применении феноксиметилпенициллина ($p = 0,5713$). Однако на 7–8-й неделе после терапии режимы по данному показателю были сравнимы: 84,65% (375/443) в группе цефтибутена и 86,82% (1067/1229) – в группе феноксиметилпенициллина, при отсутствии статистически достоверных различий между группами. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев постстрептококковых осложнений, таких как ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др. [52]. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности короткого курса (5 дней) цефтибутена в сравнении с азитромицином (3 дня) при лечении инфекций, вызванных БГСА, клиническая эффективность (излечение или значительное улучшение) на 6–8-й день составила 98 и 94% соответственно. Бактериологическая эффективность в эти же сроки составила 76% в обеих группах. На 33–35-й дни у 84% пациентов группы цефтибутена и у 71% больных группы азитромицина не обнаруживались БГСА, а бактериологический рецидив инфекции был отмечен у 4 и 7% пациентов в группе цефтибутена и азитромицина соответственно [53]. Необходимо отметить тот факт, что цефтибутен был высокоактивен в отношении штаммов БГСА, резистентных к макролидам, которые в настоящее время являются распространенными во многих странах [54].

Бактериальный синусит. Цефтибутен был высокоэффективен при лечении острого бактериального синусита или обострения хронического бактериального синусита в сравнительном с амоксициллином/клавуланатом исследовании [50]. Только у 35 из 179 принявших участие в исследовании пациентов удалось выделить культуру возбудителя до начала лечения. Среди выделенных патогенов были *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. На 1–3-й день после окончания терапии клинический ответ был отмечен у всех пациентов в группе цефтибутена, который применялся в дозе 400 мг 1 раз в сутки (17 из 25 вылечены и у 8 из 25 отмечено улучшение), и в группе амоксициллина/клавуланата, который назначался по 500 мг 3 раза в сутки (6 из 10 пациентов вылечены и у 4 из 10 отмечено улучшение). Оба препарата применялись в течение 10–14 дней. После завершения терапии бактериологическое исследование не проводилось. У 88 пациентов, у которых до начала терапии не было

бактериологического подтверждения заболевания и которые получали цефтибутен или амоксициллин/клавуланат в течение ≥ 9 дней, клиническая эффективность составила 87 и 88% соответственно. В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании эффективность и переносимость цефтибутена в дозе 400 мг 1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки сравнивались с амоксициллином/клавуланатом в дозе 500 мг/125 мг 3 раза в сутки при лечении острого синусита. Клиническая эффективность была оценена среди 450 принявших участие пациентов, в то время как безопасность – у 400. На 10-й день терапии клиническая эффективность составила 83% в группе цефтибутена, примененного в дозе 400 мг 1 раз в сутки, 87% – в группе цефтибутена в дозе 200 мг 2 раза в сутки и 89% – в группе амоксициллина/клавуланата; клиническое/радиологическое излечение было отмечено у 52, 44 и 56% пациентов соответственно. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были незначительными по интенсивности и не различались между исследуемыми группами [55].

Другие заболевания

Акушерские и гинекологические инфекции. Эффективность цефтибутена по 100 или 200 мг 2 или 3 раза в сутки оценивалась у пациентов с акушерско-гинекологическими инфекциями, включая аднексит, эндометрит, абсцессы бартолиновых желез в двух несравнительных [56, 57] и одном сравнительном исследованиях [58]. В несравнительных исследованиях, которые включили 26 пациентов, был получен хороший клинический ответ (улучшение симптоматики через 3 дня терапии и полное излечение после окончания лечения) у 87–100% пациентов, в то время как бактериологическая эрадикация была отмечена у 50–60% пациентов. Основными возбудителями были *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *E. coli*, *Peptostreptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. Цефтибутен при применении по 100 мг 3 раза в сутки был одинаково эффективен в сравнении с бакампициллином по 250 мг 4 раза в сутки, исходя из результатов двойного слепого многоцентрового исследования, включившего 187 пациентов [58]. Среди нозологических форм были отмечены эндометрит, аднексит, бартолинит. Клинический ответ был расценен как «отличный» (значительное улучшение симптомов через 3 дня терапии и полное их разрешение на 7-й день) или «хороший» (улучшение симптомов через 3 дня терапии и полное их разрешение на 7-й день) у 80 и 84% пациентов, находящихся на терапии цефтибутоном и бакампициллином соответственно.

При распределении пациентов по группам заболеваний клиническая эффективность цефтибутена составила: в группе А (эндометрит и аднексит) – 80,6%, в группе Б (бартолинит) – 77,4%. Для бакампициллина данные показатели составили 79,3 и 91,7% соответственно. Бактериологическая эффективность была подтверждена у 36 (73%) из 49 пациентов группы цефтибутена и у 41 (84%) из 49 пациентов группы бакампициллина.

Бактериальный простатит. Эффективность цефтибутена при остром или хроническом бактериальном простатите была оценена в двух небольших несравнительных исследованиях, в которые были включены 20 пациентов [35, 37]. Эрадикация возбудителей, среди них: *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *E. faecalis* и *S. maltophilia* – была достигнута у 40–50% пациентов, получавших цефтибутен по 200 мг 2 или 3 раза в сутки в течение 7–28 дней. Среди персистирующих возбудителей были обнаружены *Staphylococcus* spp., *E. faecalis* и *S. maltophilia*. Выраженная разница в частоте клинического ответа, полученного в данных исследованиях, 30% [37] и 70% [35], может быть связана с разным количеством пациентов с хроническим простатитом (100% vs 60%).

Инфекции желудочно-кишечного тракта. Ко-тримоксазол долгое время был основным препаратом для терапии инфекций, вызванных *Shigella* spp. и энтероинвазивными штаммами *E. coli*. Однако на сегодняшний день высокий уровень вторичной резистентности значительно ограничивает применение данного препарата. Цефтибутен в дозе 4,5 мг/кг 2 раза в сутки (n=13) продемонстрировал сравнимую клиническую эффективность с ко-тримоксазолом по 5/25 мг/кг 2 раза в сутки (n=9) у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет при инфекциях, вызванных ко-тримоксазолочувствительными штаммами, а также был эффективен у детей при инфекциях, вызванных штаммами, резистентными к ко-тримоксазолу, по данным проспективного рандомизированного исследования [59]. Выделенные до начала терапии патогены были чувствительны к цефтибутолу, в то время как 6 из 20 штаммов *Shigella* spp. и 4 из 5 энтероинвазивных штаммов *E. coli* были устойчивы к ко-тримоксазолу. Средняя продолжительность диареи составила 2,4 vs 3,4 дней соответственно в группе цефтибутена и ко-тримоксазола, однако продолжительность лихорадки была сопоставима в обеих группах – 1,3 vs 1,2 дней. Большая продолжительность диареи в группе ко-тримоксазола могла быть связана с наличием у трех пациентов инфекции, вызванной ко-тримоксазолорезистентными штаммами. В проспективном рандомизированном исследовании

в Таиланде цефтибутен сравнивали с норфлоксацином, которые применялись внутрь в течение 5 дней для лечения острого гастроэнтерита у детей. Результаты показали, что средняя продолжительность диареи в группе цефтибутена и норфлоксацина составила 2,48 и 2,29 дней соответственно, однако разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Средняя продолжительность диареи, вызванной *Salmonella* spp., в группе цефтибутена и норфлоксацина составила 2,7 и 2,2 дней соответственно, в то время как при выделении штаммов *Shigella* spp. продолжительность диареи была 2,3 и 2 дня соответственно ($p > 0,05$). Ни в одной из групп не было зафиксировано рецидивов и осложнений течения заболевания [60].

В одном из исследований было проведено сравнение четырех режимов терапии брюшного тифа, которое показало их эквивалентность по клинической эффективности. Данные режимы включали: цефтибутен в дозе 9 мг/кг внутрь однократно, цефтриаксон – 75 мг/кг в сутки, цефотаксим – 150 мг/кг в сутки и ципрофлоксацин внутрь 20 мг/кг в сутки [61].

Гонорея. В открытом несравнительном многоцентровом исследовании оценивалась эффективность цефтибутена при лечении неосложненной гонореи у мужчин. Цефтибутен назначался в дозе 400 мг однократно, при этом оценка эффективности проводилась через 1 и 3 недели после окончания лечения. В исследовании оценивались бактериологическая эффективность, частота нежелательных явлений, а также другие показатели безопасности терапии (картина периферической крови, функциональное состояние печени и почек). Общий показатель эффективности составил 98,2% (110 из 112 оцененных пациентов). Нежелательные явления были отмечены у 4,5% пациентов, они были незначительными по тяжести и короткими по продолжительности. Серьезных отклонений в лабораторных показателях во время терапии отмечено не было [62].

Формы выпуска и дозы

В настоящее время на российском рынке цефтибутен, выпускаемый компанией Schering-Plough, присутствует под торговым названием Цедекс® (Cedax®) в следующих фармацевтических формах:

капсулы 400 мг и порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 180 мг/5 мл, во флаконах по 30 или 60 мл.

Дозировки. *Взрослые:* 400 мг внутрь 1 раз в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки [63].

Дети: 9 мг/кг в сутки в 1 прием [63].

Пациенты с почечной недостаточностью. Коррекция доз необходима при уровне клубочковой фильтрации ниже 49 мл/мин: при 30–49 мл/мин – 200 мг в сутки; при 5–29 мл/мин – 100 мг в сутки; при менее 5 мл/мин, а также у пациентов на гемодиализе – 300 мг в сутки 3 раза в неделю (в случае гемодиализа – после каждого сеанса) [29].

Пациенты с печеночной недостаточностью. В одном из исследований фармакокинетические показатели цефтибутена при приеме в дозе 400 мг у пациентов с хроническими заболеваниями печени ($n=12$) были идентичны таковым у пациентов без нарушений печеночных функций ($n=18$) [11], что позволило сделать вывод об отсутствии необходимости коррекции доз у данной категории пациентов.

Заключение

Таким образом, цефтибутен, несмотря на более чем 20-летнюю историю применения, сохраняет свою активность в отношении большого числа возбудителей, прежде всего грамотрицательных патогенов, что позволяет его назначать при целом ряде показаний. Важной особенностью в сравнении с другими цефалоспоридами (например, с цефиксимом или цефуроксимом) является устойчивость цефтибутена к действию β -лактамаз. Клинические исследования показали, что цефтибутен (по 9 мг/кг в сутки у детей и по 400 мг в сутки у взрослых) эффективен при лечении острого среднего отита, фарингита, вызванного БГСА, инфекций нижних дыхательных путей, мочевыводящего тракта. Цефтибутен обладает хорошим профилем переносимости, а незначительное количество нежелательных явлений ограничено проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, умеренны по своей интенсивности. Возможность однократного приема в сутки повышает комплаентность, что особенно важно при лечении внебольничных инфекций.

Литература

1. Kumazawa J., Yagisawa M. The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother* 2002; 8:125-33.
2. Braga P.C., Piatti G. Kinetics of filamentation of *Escheri-*

chia coli induced by different sub-MICs of ceftibuten at different times. *Chemotherapy* 1993; 39:272-7.

3. Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P., Thornber D. Ceftibuten: a new orally absorbed cephalosporin – *in vitro*

- activity against strains from the United Kingdom. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:45-52.
4. Braga P.C., Piatti G., Dal Sasso M., et al. The *in vitro* effects of ceftibuten on the host defense mechanism. *Chemotherapy* 1994; 40:37-41.
 5. Bauernfeind A. Ceftibuten and bacterial kinetics: comparative *in vitro* activity against *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:89-92.
 6. Jones R.N., Barry A.L. Antimicrobial activity, spectrum and recommendations for disk diffusion susceptibility testing of ceftibuten (7432-S; SGH 39720), a new orally administered cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1576-82.
 7. Craig W.A., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:255-9.
 8. Barry A.L., Jones R.N., and the Collaborative Antimicrobial Susceptibility Testing Group. Interpretive criteria and quality control limits for ceftibuten disc susceptibility tests. *J Clin Microbiol* 1990; 28:605-7.
 9. Shawar R., LaRocco M., Cleary T.G. Comparative *in vitro* activity of ceftibuten (Sch 39720) against bacterial enteropathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:781-4.
 10. Liao C.H., Sheng W.H., Wang J.T., et al. *In vitro* activities of 16 antimicrobial agents against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in two regional hospitals in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39:59-66.
 11. Wiseman L.R., Balfour J.A. Ceftibuten. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1994; 47:784-808.
 12. Bragman S.G.L., Casewell M.W. The *in vitro* activity of ceftibuten against 475 clinical isolates of gram-negative bacilli, compared with cefuroxime and cefadroxil. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:221-6.
 13. Jones R.N. Ceftibuten: a review of antimicrobial activity, spectrum and other microbiological features. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl):S77-S83.
 14. Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P., Thornber D. Ceftibuten – *in vitro* activity against respiratory pathogens, beta-lactamase stability and mechanism of action. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:209-13.
 15. Neu H.C. Ceftibuten: minimal inhibitory concentrations, post-antibiotic effect, beta-lactamase stability – a rationale for dosing programs. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl):S88-92.
 16. Jones R.N., Barry A.L. *In vitro* evaluation of ceftibuten (7432-S, SCH 39720), a novel orally administered cephalosporin. *Chemioterapia* 1988; 7:283-6.
 17. Jones R.N., Barry A.L., The Collaborative Antimicrobial Susceptibility Testing Group. Ceftibuten (7432-S; SGH 39720): comparative antimicrobial activity against 4735 clinical isolates, beta-lactamase stability and broth microdilution quality control guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:802-7.
 18. Verbist L., Jacobs J., Hens K. Comparative antimicrobial activity of ceftibuten against multiply-resistant microorganisms from Belgium. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:53-61.
 19. Debbia E.A., Schito G.C., Pesce A. Antibacterial activity of ceftibuten, a new oral third generation cephalosporin. *J Chemother* 1991; 3:209-55.
 20. Doern G.V. *In vitro* activity of ceftibuten against *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:75-7.
 21. Jones R.N. Ceftibuten: a review of antimicrobial activity, spectrum and other microbiological features. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl):S77-S83.
 22. Kitzis M.-D., Liassine N., Ferre B., et al. *In vitro* activities of 15 oral beta-lactams against *Klebsiella pneumoniae* harboring new extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1783-6.
 23. Bedenic B., Vranes J., Suto S., Zagar Z. Bactericidal activity of oral beta-lactam antibiotics in plasma and urine versus isogenic *Escherichia coli* strains producing broad- and extended-spectrum beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:479-87.
 24. Guerillot F., Garret G., Flandrois J.P. A statistical evaluation of the bactericidal effects of ceftibuten in combination with aminoglycosides and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:685-94.
 25. Barr W.H., Affrime M., Lin C.-C., Batra V. Pharmacokinetics of ceftibuten in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl):S93-101.
 26. Barr W.H., Lin C.C., Radwanski E., et al. The pharmacokinetics of ceftibuten in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:93-100.
 27. Wise R., Nye K., O'Neill P., et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftibuten. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1053-5.
 28. Scaglione F., Triscari F., Demartini G., et al. Concentrations of ceftibuten in bronchial secretions. *Chemotherapy* 1995; 41:229-33.
 29. Kelloway J.S., Awni W.M., Lin C.C., et al. Pharmacokinetics of ceftibuten-cis and its trans metabolite in healthy volunteers and in patients with chronic renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2267-74.
 30. Kearns G.L., Reed M.D., Jacobs R.F., et al. Single-dose pharmacokinetics of ceftibuten (SCH 39720) in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2078-84.
 31. Bachmann K., Schwartz J., Jauregui L., et al. Failure of ceftibuten to alter single-dose theophylline clearance. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:444-8.
 32. Radwanski E., Nomeir A., Cutler D., et al. Pharmacokinetic drug interaction study: administration of ceftibuten concurrently with the antacid Mylanta double-strength liquid or with ranitidine. *Am J Ther* 1998; 5:67-72.
 33. Reidenberg B.E. Worldwide safety experience with ceftibuten pediatric suspension. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl):S130-3.
 34. Hashimoto H., Yamaguchi S., Yachiku S. Clinical studies of ceftibuten in the field of urology. *Japan J Antibiotics* 1990; 53:355-61.
 35. Muzutani S., Nishimura K., Yoshimura K., et al. Clinical experience with ceftibuten in complicated urinary tract infections. *Japan J Antibiotics* 1990; 53:779-89.

36. Stein G.E., Christensen S., Mummaw N. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with ceftibuten. *Infection* 1991; 19:124-6.
37. Suzuki K., Nagata Y., Horiba M. Clinical studies on ceftibuten in the urinary field infection. *Japan J Antibiotics* 1990; 53:2003-10.
38. Banfi A., Gabriele G., Hill-Juarez J.M., et al. Multinational comparative trial of ceftibuten and trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of children with complicated or recurrent urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(Suppl.):S84-S91.
39. Biemond A., de Fijter C.W.H., Oe P.L., et al. Oral treatment of complicated urinary tract infections: Ceftibuten (Sch39720) versus trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX). *Nether J Med* 1991; 39:A43.
40. Kumazawa J., Matsumoto T., Kumamoto Y., et al. A double-blind comparative study of ceftibuten and cefaclor for the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinohon J Urology* 1990; 52:921-37.
41. Ho M.-W., Wang F.-D., Fung C.-P., Liu C.-Y. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34:185-9.
42. Inamatsu T., Fukayama M., Kato A., et al. Pharmacokinetics and clinical evaluation of 7432-S (a new oral cephem) in elderly patients. *Chemotherapy* 1989; 37(Suppl.):217-30.
43. Takasugi M., Matsumoto K., Shishido H., et al. Basic and clinical studies on 7432-S, a new oral cephem. *Chemotherapy* 1989; 37(Suppl. 1):298-313.
44. Watanabe A., Oizumi K., Motomiya M., et al. Therapeutic efficacy of ceftibuten in chronic respiratory tract infections. *Japan J Antibiotics* 1990; 43:768-78.
45. McCabe R., Rumans L., Perrotta R., Magabgad W. Comparison of the efficacy and safety of ceftibuten and cefaclor in the treatment of pneumonia and bronchiectasis. *J Chemother* 1993; 5:124-32.
46. Nasu M., Saitoh A., Ohizumi K., et al. Comparative clinical study of 7432-S (ceftibuten) and cefaclor in chronic respiratory tract infections by a double-blind study. *Chemotherapy* 1989; (Suppl. A):A126.
47. Blumer J.L., McLinn S.E., DeAbate C.A., et al. Multinational multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl.):S115-20.
48. McLinn S.E., McCarty J.M., Perrotta R., et al. Multicenter controlled trial comparing ceftibuten with amoxicillin/clavulanic acid in the empiric treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(Suppl.):S70-S76.
49. Pichichero M.E., McLinn S.E., Gooch W.M., et al. Ceftibuten vs. penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl.):S102-7.
50. De Abate C.A., Perrott R.J., Dennington M.L., et al. The efficacy and safety of once-daily ceftibuten compared with co-amoxiclav in the treatment of acute bacterial sinusitis. *J Chemother* 1993; 4:358-63.
51. Guest N., Langan C.E. Comparison of the efficacy and safety of a short course of ceftibuten with that of amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:49-54.
52. Adam D., Scholz H., Helmerking M. Five days ceftibuten versus 10 days penicillin in the treatment of 2099 patients with A-streptococcal tonsillopharyngitis. *Fortschr Med Orig* 2001; 119(Suppl 2):63-70.
53. Bocazzi A., Tonelli P., Angelis M., et al. Short course therapy with ceftibuten versus azithromycin in pediatric streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:963-7.
54. Drago L., Ripa S., Zampaloni C., et al. Activity of ceftibuten, cefaclor, azithromycin, clarithromycin, erythromycin and telithromycin against *Streptococcus pyogenes* clinical isolates with different genotypes and phenotypes. *Chemotherapy* 2005; 51:268-71.
55. Sterkers O. Efficacy and tolerability of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Chemotherapy* 1997; 43:352-7.
56. Cho N., Fukunaga K., Kunii K., Kimura T. 7432-S in the obstetric and gynecological field. *Chemotherapy* 1989; 37(Suppl.):570-8.
57. Yamamoto T., Yasuda J., Kanao M., Okada H. Basic and clinical studies on 7432-S in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy* 1989; 37(Suppl. 1):600-6.
58. Matsuda S., Shimizu T., Maki M., et al. Comparative double-blind clinical trial of ceftibuten (7432-S) and bacampicillin (BAPC) against gynecological infections. *Chemotherapy* 1989; 37(Suppl. 1):667-700.
59. Prado D., Lopez E., Liu H., et al. Ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:644-7.
60. Moolasart P., Eampokalap B., Ratanarithong M. Comparison of the efficacy of ceftibuten and norfloxacin in the treatment of acute gastrointestinal infection in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30:764-9.
61. Dubey A. K., Vidyashankar C., Bhata S. S., Sharma R. K. Ceftibuten in enteric fever. *Indian Pediatrics* 2000; 37:222.
62. Chong L.Y., Cheung W.M., Leung C.S., et al. Clinical evaluation of ceftibuten in gonorrhoea. A pilot study in Hong Kong. *Sex Transm Dis* 1998; 25:464-7.
63. Data available from www.cedax.com.