

## Пероральные цефалоспорины III поколения в амбулаторной клинической практике: современные аспекты применения

А. В. Голуб

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

В статье рассмотрены актуальные вопросы применения пероральных цефалоспоринов III поколения в амбулаторной клинической практике с точки зрения принципов рациональной антимикробной терапии, национальных данных по чувствительности возбудителей к антибиотикам

и доказательных данных, полученных в результате качественных клинических исследований.

**Ключевые слова:** инфекции мочевых путей, инфекции дыхательных путей, обострение ХОБЛ, цефиксим.

## Oral Third-Generation Cephalosporins in Current Outpatient Clinical Practice

A.V. Golub

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

This paper presents current issues with the oral third-generation cephalosporins in outpatient clinical practice. These data are based on the principles of appropriate antimicrobial therapy, national antimicrobial susceptibility

data, and evidence-based data from the well-designed clinical trials.

**Key words:** urinary tract infections, respiratory tract infections, COPD exacerbation, cefixime.

Вопросы рационального использования антибиотиков являются сегодня краеугольным камнем *антибактериальной терапии* (АБТ) инфекционных заболеваний, что связано, прежде всего, с глобальной тенденцией роста устойчивости их возбудителей и риском неэффективности назначаемых препаратов. Согласно основному принципу АБТ — этиологической направленности — назначаемый препарат должен обладать высокой активностью в отношении основных возбудителей данного заболевания с минимальным риском селективного дав-

ления на другие микроорганизмы. Последнее условие является важным и для уменьшения последствий т. н. «параллельного ущерба», суть которого заключается в селекции резистентности возбудителей, не являющихся целью терапии, а также селекции резистентности к другим (не используемым в настоящий момент) *антимикробным препаратам* (АМП) [1].

*Цефалоспорины* (ЦС) являются одним из основных и жизненно важных классов современных АМП, широкое применение которых обусловлено химиотерапевтической эффективностью при различных инфекциях и хорошим профилем безопасности, присущим всем бета-лактамам. К отличительным особенностям ЦС III поколения относят их более высокую активность в отношении широкого круга грамотрицательных бактерий, связанную

---

Контактный адрес:  
Алексей Викторович Голуб  
Эл. почта: Alex.Golub@antibiotic.ru

с устойчивостью к действию некоторых бета-лактамов, вырабатываемых данными возбудителями. На этом фоне ЦС III поколения уступают ранним поколениям в плане активности в отношении лишь некоторых грамположительных бактерий, например золотистого стафилококка, преобладающего при инфекциях кожи и мягких тканей, на фоне высокой активности в отношении пенициллиночувствительных штаммов *Streptococcus pneumoniae* как основного бактериального возбудителя *инфекций дыхательных путей* (ИДП).

Широкий антимикробный спектр ЦС III поколения обуславливает и показания к их применению, основными из которых являются *инфекции мочевых путей* (ИМП), инфекции верхних и нижних дыхательных путей (вызванные в т. ч. пенициллиночувствительными *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), некоторые *инфекции* (гонорея), *передаваемые половым путем* (ИППП). В плане комбинированной терапии ЦС III поколения показаны при *интраабдоминальных инфекциях* (ИАИ) и *воспалительных заболеваниях органов малого таза* (ВЗОМТ). В плане рассматриваемой нами амбулаторной клинической практики основным экономическим преимуществом и важным условием комплаентности терапии является возможность перорального приема препарата с как можно более редким интервалом дозирования. В этом свете национальная практика амбулаторного использования ЦС III поколения была обеднена по объективным причинам изначально небогатого выбора и доступности обсуждаемых препаратов.

Относительно недавнее появление на отечественном рынке цефиксима, обладающего всеми свойствами классических пероральных ЦС III поколения и отвечающего при этом жестким требованиям рационального применения антибиотиков в амбулаторных условиях, существенно расширило возможности выбора для врача в терапии ИДП и ИМП. Далее рассмотрим обоснования для рекомендаций по использованию цефиксима в амбулаторных условиях на основе национальных данных по чувствительности возбудителей таких инфекций к препарату и результатов клинических исследований.

### Инфекции дыхательных путей

Высокая социальная значимость респираторных инфекций, обусловленная их повсеместной распространенностью, частотой и тяжестью, предъявляет высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при риносинусите, внебольничной пневмонии и инфекционном обострении *хронической обструктивной болезни легких*

(ХОБЛ). Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционной патологии дыхательных путей, спектр возбудителей последних имеет определенные различия и особенности, исключающие возможность обобщенного подхода к вопросу выбора АБТ.

Принимая во внимание риски хронизации и нередкую возможность развития серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита, особенно актуальным становится вопрос об адекватной стартовой терапии данного заболевания [2]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России в многоцентровом исследовании SSSR, к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, частота выделения которых из максиллярного синуса у взрослых пациентов составила 47,0 и 23,8% соответственно (суммарно — 70,8%). При этом ассоциации данных возбудителей были выделены еще в 6,9% случаев [3].

Наибольшей активностью в отношении данных возбудителей, наряду с ингибиторозащищенными аминопенициллинами, современными макролидами и респираторными фторхинолонами, обладали и ЦС III поколения (для 100 и >97% пневмококка и гемофил). На этом фоне 28,2 и 41,6% штаммов *S. pneumoniae* продемонстрировали резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу, а резистентность среди *H. influenzae* к амоксициллину (вследствие возможной продукции микроорганизмом бета-лактамаз) и ко-тримоксазолу составила 9,0 и 25,4% штаммов соответственно.

Наиболее частыми причинами инфекционных обострений ХОБЛ являются бактериальные, вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты, однако причины примерно 20–30% случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких больных могут чаще встречаться энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* (см. таблицу). Именно поэтому выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например пожилой возраст, низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, предшествующие частые обострения, сопутствующие заболевания и предшествующая АБТ).

### Вероятные возбудители инфекционного обострения ХОБЛ, с учетом тяжести течения, и рекомендации выбора АМП

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ <sub>1</sub>	Наиболее частые возбудители	Выбор АМП
Лёгкое и среднетяжёлое течение, без факторов риска*	>50%	Вирусы <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<b>Амоксициллин</b> <b>Макролиды</b> (азитромицин, кларитромицин) <b>ИЗП</b> (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) <b>ЦС III</b> (цефиксим, цефдиторен, цефтибутен) <b>Респираторные ФХ</b> (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
Лёгкое и среднетяжёлое течение, с факторами риска*	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	<b>ИЗП</b> (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) <b>ЦС III</b> (цефиксим, цефдиторен, цефтибутен, цефтриаксон)
Тяжёлое течение	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии	<b>Респираторные ФХ</b> (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
Крайне тяжёлое течение	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии <i>P. aeruginosa</i> **	<b>ФХ с антисинегнойной активностью</b> (левофлоксацин, ципрофлоксацин) <b>ЦС с антисинегнойной активностью</b> (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам) <b>Карбапенемы</b> (имипенем, меропенем) <b>Пиперациллин/тазобактам</b>

**Примечание.** PRSP — пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*

\*Факторы риска: возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, печеночная/почечная недостаточность, частые обострения ( $\geq 2$  в год).

\*\*Предикторы инфекции *P. aeruginosa*:

- частые курсы антибиотиков ( $>4$  за последний год);
- ОФВ<sub>1</sub>  $<30\%$ ;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы системных ГКС ( $>10$  мг преднизолона в последние 2 недели);
- бронхоэктазы.

Важнейшим обоснованием использования ЦС III поколения при ИДП в России являются данные, полученные нами в крупномасштабном исследовании «ПеГАС», проведенном в 1999–2009 гг. в различных регионах России, когда за указанный период было выделено 2419 штаммов пневмококков — возбудителей пневмонии, острого среднего отита, обострения ХОБЛ, бактериемии и др. Чувствительность самого частого возбудителя ИДП к цефиксиму при этом была выявлена у 93,2% штаммов [4].

Наши данные, касающиеся второго по частоте (но не по значимости, т. к. продукция бета-лактамаз является фактором, ограничивающим выбор АМП) возбудителя ИДП — гемофильной палочки, выделенного за период с 2004 по 2009 гг., и охватившие 691 штамм патогена, показали, что чувствительность *H. influenzae* к ЦС III поколения была сохранена у 100% штаммов [5].

Тем не менее, только результаты качественных клинических исследований эффективности и безопасности АМП являются окончательными аргументами для дальнейших рекомендаций выбора препарата при той или иной инфекции. Так, по

данным зарубежных исследователей клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима при остром риносинусите у взрослых достаточно высока и составляет от 84 до 90% [6, 7]. В недавних отечественных исследованиях была продемонстрирована высокая клиническая эффективность цефиксима у пациентов с острым риносинуситом и острым средним отитом, составлявшая, по разным данным, от 86,7 до 96,4% [8, 9]. Сегодня также существует не лишнее оснований мнение, что с широким использованием конъюгированной пневмококковой вакцины именно бета-лактамазопродуцирующие гемофилы и моракселлы могут играть ведущую роль в возникновении инфекций дыхательных путей, в связи с чем возрастает и значимость пероральных ЦС III поколения в их этиотропной терапии [10].

АБТ инфекционных обострений ХОБЛ является предметом непрекращающихся исследований и дискуссий, что обусловлено объективными сложностями многогранной этиологии и патогенеза заболевания. В целом, согласно данным зарубежных авторов, клиническая эффективность цефиксима при данной патологии превышает

80–85%, что является достаточно хорошим показателем [11–13].

### Инфекции мочевых путей

Как известно, основным возбудителем ИМП является кишечная палочка, этиологическая значимость которой может достигать 95%. Суммарно, все энтеробактерии в качестве единственного возбудителя могут быть ответственны и за все случаи ИМП в популяции. Характерной особенностью грамтрицательных инфекций в настоящее время является проблема возможной продукции возбудителями *бета-лактамаз расширенного спектра* (БЛРС), что существенно осложняет задачу эмпирического выбора АМП для терапии ИМП. БЛРС способны разрушать не только аминокенициллины, но и ингибиторозащищенные пенициллины, а также ЦС. Кроме того, продукция этих ферментов является предиктором множественной устойчивости патогенов, в том числе и к фторхинолонам и аминогликозидам. На сегодняшний день всевозрастающая проблема продукции БЛРС энтеробактериями характерна не только для внутрибольничных инфекций, но и для инфекций внебольничной этиологии, что не позволяет формально подходить к выбору АМП и требует обязательного изучения локальной эпидемиологии резистентности.

В крупнейшем отечественном исследовании «ДАРМИС», проведенном нами в 2010–2011 гг. в 26 центрах 18 городов России, у детей и взрослых всех возрастных групп с острыми (и обострениями хронических) внебольничными ИМП (включая беременных с бессимптомной бактериурией) было выделено 903 штамма патогенов. Доминирующим возбудителем являлась *E. coli* (65,1%) при общей доле всех энтеробактерий, составившей 85,4% в структуре возбудителей. В субпопуляции взрослых пациентов с неосложненными ИМП чувствительностью к цефиксиму характеризовались 94,5% штаммов кишечной палочки. Сравнимо высокой (93,6%) оказалась и чувствительность кишечной палочки, выделенной от аналогичной субпопуляции детей (пациентов в возрасте до 18 лет) [14].

Исходя из задачи сохранения активности бета-лактамов и фторхинолонов в отношении энтеробактерий, рациональным сегодня считается назначение препаратов из группы нитрофуранов или фосфомицина при неосложненном цистите (у женщин), когда основной задачей является создание и поддержание эффективных концентраций в моче. Тем не менее, показания к назначению ЦС могут возникать при неэффективности указанных препаратов или рецидиве заболевания, а также в случае

имеющихся противопоказаний к использованию фторхинолонов.

Дополнительным требованием при лечении неосложненного пиелонефрита является создание бактерицидных концентраций АМП в паренхиме почек. Именно в таких клинических ситуациях оправданно возникают показания для назначения фторхинолонов и ЦС III поколения [15]. Здесь следует отметить, что имеющиеся ограничения применения фторхинолонов в педиатрии и относительная небезопасность аминогликозидов делают ЦС III поколения антибиотиками первоочередного выбора в свете высокой устойчивости кишечной палочки к ко-тримоксазолу (23,5%), аминокенициллинам и ингибиторозащищенным пенициллинам (41,5% — к ампициллину и 29,5% — к амоксициллину/клавуланату) при неосложненных пиелонефритах у детей [14].

Клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима при неосложненных пиелонефритах всегда была достаточно высока (до 92 и 100% соответственно) и сопоставима с эффективностью цефтриаксона, что было показано в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном у 144 женщин в возрасте 18–75 лет [16]. Тем не менее, исходя из факта в целом большей эффективности фторхинолонов по сравнению с бета-лактамами при ИМП, большинство относительно недавних исследований цефиксима в этой области касаются только двух групп пациентов — беременных и детей [17].

Отечественными авторами была продемонстрирована равная клиническая эффективность (по 93,3%) цефиксима и ципрофлоксацина (3 дня парентерально с последующим переходом на пероральную форму препарата) у пациентов с обострением хронического пиелонефрита и одинаково высокая эффективность цефиксима в сравнении с цефотаксимом при пиелонефрите у беременных женщин [18].

Согласно выводам экспертов Кокрановского сотрудничества (сообщества), острый пиелонефрит у детей может быть успешно излечен бета-лактамами (в т. ч. цефиксимом) в виде пероральной или ступенчатой (2–4 дня внутривенный АМП в последующем переходом на пероральные формы) терапии с одинаковыми показателями эффективности различных режимов [19, 20]. В недавнем исследовании французскими авторами также не удалось показать достоверную разницу клинических характеристик эффективности (в т. ч. частоты рубцовых изменений паренхимы почек) у младенцев и маленьких детей (в возрасте от 1 до 36 мес.) с острым пиелонефритом, получавших перорально

цефиксим или ступенчатую (цефтриаксон — 4 дня, затем 6 дней — цефиксим) терапию [21].

Таким образом, в соответствии с локальными данными по чувствительности уропатогенов к АМП в России, пероральный цефиксим может быть рекомендован при неосложненных пиелонефритах (в т. ч. у беременных и детей), а также при рецидивирующих инфекциях нижних мочевых путей и бессимптомной бактериурии у беременных [22].

### Заключение

Неоднородность структуры и особенности чувствительности возбудителей ИДП, наряду с современным состоянием устойчивости уропатогенов к антибиотикам, определяют нишу пероральных ЦС III поколения в целом (и цефиксима в частности) в амбулаторной клинической практике.

### Литература

1. Козлов Р. С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12:284-94.
2. Anon J. B., Jacobs M. R., Poole M. D., et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(Suppl. 1): 1-45.
3. Страчунский Л. С., Тарасов А. А., Крюков А. И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7:337-49.
4. Козлов Р. С., Сивая О. В., О. И. Кречикова и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12:329-41.
5. Сивая О. В., Козлов Р. С., Кречикова О. И. и др. Антибиотикорезистентность в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16:57-69.
6. Gehanno P., Boucot I., Berche P., et al. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis. *Drugs* 1991; 42 (Suppl. 4):19-24.
7. Matthews B. L., Kohut R. I., Edelstein D., et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J* 1993; 86:329-33.
8. Панякина М. А., Овчинников А. Ю. Эффективность препарата Супракс в лечении больных различными формами синуситов. Фарматека 2003; 13:71-3.
9. Кунельская Н. Л., Гуров А. В., Кудрявцева Ю. С. и др. Эффективность цефиксима (Супракса) у больных с острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита. Вестник оториноларингологии 2008; 6:55-8.
10. Hedrick J. A. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:15-21.
11. Lorenz J., Steinfeld P., Drath L., et al. Efficacy and tolerability of 5- vs 10-day cefixime therapy in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Drug Invest* 1998; 15:13-20.
12. Arthur M., McAdoo M., Guerra J., et al. Clinical comparison of cefuroxime axetil with cefixime in the treatment of acute bronchitis. *Am J Ther* 1996; 3:622-9.
13. Lieberman D., Schlaeffer F. Once-a-day cefixime versus co-amoxiclav three times daily in the treatment of lower respiratory infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:354-7.
14. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14:280-302.
15. Козлов Р. С., Голуб А. В. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломоново решение? Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16:18-25.
16. Sanchez M., Collvinent B., Miro O., et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2002; 19:19-22.
17. Gupta K., Hooton T. M., Naber K. G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the IDSA and the ESCMID. *Clin Infect Dis* 2011; 52:103-20.

18. Карпов О. И. Пиелонефрит: актуальны ли цефалоспорины III поколения? *Фарматека* 2005; 6:65-9.
19. Bloomfield P., Hodson E.M., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD003772.
20. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003772.
21. Bocquet N., Sergent A.A., Jais J.P., et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2012; 129:269-75.
22. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М: «Типография ПРИМА», 2014.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. 2014 г. Available at ULR: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
24. Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. *Фармацевтический вестник* 2007. Available at ULR: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/4036.html#.VF-TEmdih0s>
25. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296-310.