

DOI: 10.36488/cmac.2019.3.225-228

Обзорная статья

## Пероральные цефалоспорины III поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей: современные аспекты применения

Козлов Р.С., Палагин И.С., Голуб А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

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

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, острый цистит, острый пиелонефрит, цефиксим, цефалоспорины.

В статье рассмотрены вопросы обоснованности применения пероральных цефалоспоринов III поколения при инфекциях мочевых путей у детей и взрослых (включая бессимптомную бактериурию у беременных) 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.

Review

## Oral third-generation cephalosporins in the treatment of community-acquired urinary tract infections

Kozlov R.S., Palagin I.S., Golub A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:  
Alexey V. Golub  
E-mail: Alex.Golub@antibiotic.ru

Key words: urinary tract infections, acute cystitis, acute pyelonephritis, cefixime, cephalosporins.

Cephalosporins are one of the most commonly used antimicrobials for the treatment of variety of bacterial infections. Prudent use of the third-generation cephalosporins is important for the control of spread of cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria, especially ESBL-producing Enterobacterales strains. One of the therapeutic areas where the balance between the clinical efficacy and antimicrobial resistance is of critical importance for cephalosporins is urinary tract infections. Current review summarizes existing data on the use of oral third-generation cephalosporins in the treatment of urinary tract infections with a special emphasis to the microbiological data.

Цефалоспорины (ЦС) – один из основных и жизненно важных классов современных антимикробных препаратов (АМП), широкое применение которых обусловлено подходящей активностью при различных инфекциях человека и благоприятным профилем безопасности, присутствием всем бета-лактамам [1]. К отличительным особенностям ЦС III относят более высокую активность по отношению к широкому кругу грамотрицательных патогенов, в связи с чем одним из основных показаний к их назначению являются инфекции мочевых путей (ИМП). В свете рассматриваемой нами амбулаторной практики основным экономическим преимуществом и важным условием комплаентности терапии является возможность перорального приема препарата с как можно более редким интервалом дозирования. В этом плане национальная практика амбулаторного использования ЦС III была обеднена по объективным причинам изначально небогатого выбора или доступности препаратов.

Относительно недавнее появление на отечественном рынке цефиксима, обладающего всеми свойствами классических ЦС III и отвечающего при этом жестким требованиям рационального применения антибиотиков в амбулаторных условиях, существенно расширило варианты лечения пациентов с ИМП. Кроме того, постоянное совершенствование лекарственных форм и появление диспергируемых таблеток позволили оптимизировать и сделать еще более безопасной терапию у пациентов младшего возраста. Далее рассмотрим обоснования для рекомендаций по использованию цефиксима в амбулаторных условиях на основе национальных данных по чувствительности возбудителей инфекций и результатов качественных клинических исследований.

Как известно, основным возбудителем неосложненных ИМП является кишечная палочка, этиологическая значимость которой может достигать 95%. Суммарно энтеробактерии в качестве единственного возбудителя могут быть ответственны и за все случаи ИМП в популя-

Козлов Р.С. и соавт.

Пероральные цефалоспорины 3 поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей

225

ции. Отличительной чертой грамотрицательных инфекций настоящего времени является проблема возможной продукции возбудителями бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что существенно осложняет задачу эмпирического выбора АМП для терапии пациентов с ИМП [2]. БЛРС способны разрушать не только аминопенициллины, но и ингибиторозащищенные пенициллины, а также ЦС. Кроме того, продукция этих ферментов является предиктором множественной устойчивости патогенов в т.ч. к фторхинолонам (ФХ) и аминогликозидам. На сегодняшний день растущая проблема продукции БЛРС энтеробактериями наиболее актуальна, что требует обязательного изучения локальной эпидемиологии резистентности [3].

В крупнейшем отечественном исследовании «ДАРМИС», второй этап которого был проведен нами в 2017–2018 гг. в 32 центрах 24 городов России, у детей (до 18 лет) и взрослых с острыми и обострениями хронических внебольничными ИМП (включая беременных с бессимптомной бактериурией) было выделено 1052 штамма уропатогенов. Доминирующим возбудителем являлась *E. coli* (от 67,2% и 74,6% при осложненных и неосложненных ИМП у взрослых до 79,7% у детей) при общей доле энтеробактерий в структуре возбудителей, составившей 90,6%. Частота продукции БЛРС кишечной палочкой при неосложненных и осложненных ИМП у взрослых, а также у детей составила 19,5%, 32,6% и 23,5% соответственно, что значительно превышает аналогичные показатели, полученные в недалеком прошлом (2,3%, 13,9% и 23,5% соответственно на первом этапе исследования «ДАРМИС», проведенном в 2010–2011 гг.), при этом частота продукции БЛРС кишечной палочкой в субпопуляции беременных парадоксально снизилась до 8,6% (в сравнении с 16,0% в 2010–2011 гг.). Особого внимания заслуживает и факт значительно возросшей в настоящее время устойчивости основного возбудителя ИМП к ФХ, составившей 27,9% и 45,9% при неосложненных и осложненных ИМП у взрослых соответственно [4, 5].

В европейском исследовании, проведенном в Бельгии, Германии и Испании, было выделено 1190 штаммов энтеробактерий (*E. coli* – 45,2% (n = 538), *K. pneumoniae* – 16,5% (n = 196), *K. oxytoca* – 3,8% (n = 45) и *P. mirabilis* – 19,7% (n = 234)), ответственных за развитие внебольничных ИМП. Чувствительность указанных возбудителей к цефиксиму составила 90,9–100%, при этом частота продукции БЛРС основным возбудителем (кишечной палочкой) оказалась на уровне 7,1%. На этом, в общем благоприятном фоне чувствительности к ЦС III, резистентность *E. coli* к цiproфлоксацину составила уже 23,4%. Следует отметить и показанную в данном исследовании относительно высокую резистентность некоторых изолятов к фосфомицину. Так, среди возбудителей, представляющих суммарно ~ 40% общей структуры, более 30% штаммов *Klebsiella* spp. и 26,1% штаммов *P. mirabilis* были устойчивы к данному препарату [6].

В последнем масштабном микробиологическом исследовании, проведенном во Франции в 2013 г., из мочи пациентов с внебольничными ИМП было выделено 51463 и 3495 изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* соот-

ветственно. Частота продукции БЛРС указанными штаммами составляла 3,3% и 6,6%, а чувствительность к цефиксиму – 95,0% и 93,2% соответственно. Устойчивость кишечной палочки к ко-тримоксазолу и цiproфлоксацину составила соответственно 20,4% и 10,5%. Также продемонстрирована низкая чувствительность выделенных штаммов клебсиелл к фосфомицину (74,4%) и нитрофурантоину (71,0%) [7].

Необходимо отметить, что определенными ограничениями для полноценной оценки и клинического (т.е. прикладного) значения данных по чувствительности микроорганизмов, полученных в двух последних цитируемых зарубежных исследованиях, является отсутствие информации о стратификации пациентов по виду ИМП (осложненные/неосложненные, инфекции нижних/верхних отделов мочевых путей). Кроме того, в ряде других европейских исследований продемонстрированы сравнимые уровни чувствительности основного возбудителя внебольничных ИМП (кишечной палочки) к ЦС III и ФХ [8–10].

Решая задачу сохранения активности бета-лактамов и ФХ в отношении энтеробактерий, рациональным сегодня считается назначение фосфомицина или препаратов из группы нитрофуранов (фуразидин, нитрофурантоин) при неосложненном цистите у женщин, когда основной целью является создание и поддержание эффективных концентраций в моче. Тем не менее показания к назначению ЦС могут возникать при неэффективности препаратов первого ряда, анамнезе использования фосфомицина или нитрофуранов в ближайшие 30 дней, рецидиве заболевания (в т.ч. после применения вышеуказанных препаратов), а также в случае наличия ограничений к использованию ФХ и фосфомицина [2, 11].

Дополнительным требованием для излечения неосложненного пиелонефрита является создание бактерицидных концентраций АМП в паренхиме почек. Именно в таких клинических ситуациях оправданно возникают показания для назначения ФХ и ЦС III в качестве препаратов первого ряда [2]. Здесь следует отметить, что имеющиеся возрастные ограничения применения ФХ и относительная небезопасность аминогликозидов делают выбор ЦС III наиболее рациональным в свете высокой устойчивости кишечной палочки к ко-тримоксазолу (23,5%), ампициллину (41,5%) и амоксициллину/клавуланату (29,5%) при неосложненных пиелонефритах у детей [4, 12, 13].

Клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима при неосложненных пиелонефритах всегда была высокой и сопоставимой с эффективностью парентеральных цефалоспоринов (цефтриаксона). Так, в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном у 144 женщин в возрасте 18–75 лет, одна группа пациенток получала цефтриаксон (1 г 1 р/сут), а вторая – цефтриаксон (1 г) однократно с последующим переходом на цефиксим (400 мг 1 р/сут). Длительность терапии в обеих группах составляла 10 суток. Клиническое выздоровление в соответствующих группах отмечено в 91% и 92% случаев. При этом эрадикация возбудителей была достигнута у всех включенных в исследование пациенток [14].

Высокая эффективность менее продолжительной ступенчатой терапии (включающей в себя переход на цефиксим) у женщин молодого возраста с пиелонефритом была снова продемонстрирована в недавнем проспективном несравнительном исследовании, когда последовательно поступавшие женщины с вышеуказанным диагнозом получали цефиксим (400 мг/сут) после однократной инъекции цефтриаксона (1 г). Длительность приема цефиксима 37 включенными пациентками составляла 6 суток, при этом на 9-й день наблюдения была достигнута эрадикация возбудителей у всех женщин, несмотря на сохранение некоторых клинических симптомов у 7 из них. К 37-му дню наблюдения ни у одной из пациенток не было отмечено клинических проявлений заболевания или его рецидива [15]. Исходя из имеющихся данных, перспективным является именно ступенчатая терапия пиелонефрита.

Ряд последних исследований цефиксима при ИМП касается двух групп пациентов: беременных и детей [16]. Отечественными авторами была продемонстрирована одинаковая 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 и цефотаксима при пиелонефрите у беременных женщин [17]. Согласно выводам экспертов Кокрановского сотрудничества, острый пиелонефрит у детей может быть успешно излечен бета-лактамами (в т.ч. цефиксимом) в виде пероральной или ступенчатой (2–4 дня внутривенный АМП с последующим переходом на пероральную лекарственную форму) терапии с одинаковыми показателями эффективности различных режимов [18, 19]. В недавнем исследовании французскими авторами также не было выявлено достоверных различий в клинических показателях эффективности (в т.ч. частоты рубцовых изменений паренхимы почек) у детей грудного и раннего возраста (от 1 до 36 мес.) с острым пиелонефритом, получавших пероральный цефиксим или ступенчатую терапию (цефтриаксон – 4 дня, затем 6 дней цефиксим) [20].

Таким образом, в соответствии с российскими данными по чувствительности уропатогенов к АМП, последними Федеральными клиническими рекомендациями и принимая к сведению авторитетные международные руководства (Рекомендации по урологическим инфекциям Европейской ассоциации урологов), пероральный цефиксим может быть обоснованно рекомендован при:

- неосложненных пиелонефритах нетяжелого течения (в т.ч. у беременных и детей);
- острым неосложненным циститом (альтернативный режим в условиях, описанных выше);
- бессимптомной бактериурии у беременных (альтернативный режим) [2, 21].

## Заключение

Вопросы рационального использования антибиотиков являются сегодня краеугольным камнем антибактериальной терапии инфекционных заболеваний, что связано прежде всего с глобальным ростом устойчивости

возбудителей и риском неэффективности назначаемых АМП. Согласно принципу этиологической направленности антимикробной терапии, назначаемый препарат должен обладать высокой активностью в отношении основных возбудителей данного заболевания с минимальным риском селективного давления 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 устойчивости к другим АМП [3].

Текущая эпидемиология устойчивости уропатогенов к антибиотикам в России определяет достаточно широкую нишу пероральных ЦС III в целом (и цефиксима в частности) в амбулаторной клинической практике. Сохраняющаяся высокая чувствительность энтеробактерий к цефиксиму закономерно влечет и высокую клиническую эффективность препарата при наиболее распространенных в популяции неосложненных ИМП, что и было продемонстрировано в ходе качественных зарубежных и отечественных клинических исследований и нашло отражение в соответствующих национальных рекомендациях [2].

Немаловажным аспектом в лечении инфекций в амбулаторной практике является выбор лекарственной формы для перорального применения. Отечественные авторы показали значительные различия кинетики растворения диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в зависимости от кислотности среды. Более стабильные показатели растворимости диспергируемых таблеток теоретически могут влиять на биодоступность цефиксима, а последний параметр уже является важным фармакокинетическим показателем, значительно влияющим на фармакодинамику, и, следовательно, эффективность бета-лактамов АМП [22, 23].

В педиатрической практике в свете оптимизации терапии и повышения ее безопасности предпочтение должно отдаваться препаратам, имеющим жидкую лекарственную форму для возможности приема детьми даже первого года жизни (например, суспензия с уникальной технологией микронизации активного вещества, что способствует более полной абсорбции антибиотика из кишечника). Диспергируемые таблетки могут применяться у детей с массой тела от 25 кг. Такие таблетки, способные распадаться в воде с образованием суспензии, имеют ряд преимуществ перед традиционными пероральными лекарственными формами как в плане снижения частоты ошибок при приготовлении и дозировании, так и приготовления *ex tempore*, исключая относительно длительное хранение суспензии с риском деградации при несоблюдении условий [24, 25].

Дополнительно принимая во внимание немаловажные аспекты экономической выгоды пероральной и ступенчатой антибиотикотерапии, а также высокую комплаентность в отношении режима с однократным приемом препарата, выбор цефиксима следует признать сегодня примером рационального подхода к антимикробной терапии у некоторых категорий взрослых пациентов и детей с неосложненными ИМП в амбулаторных условиях [17, 26, 27].

## Литература

- Parker S., Mitchell M., Child J. Cephem antibiotics: wise use today preserves cure for tomorrow. *Pediatr Review*. 2013;34(11):510-523. DOI: 10.1542/pir.34-11-510
- Antibacterial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. М: «PRIMA-print», 2017. 72 p. Russian. (Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М: «ПРИМА-принт», 2017. 72 с.)
- Kozlov R.S., Golub A.V. Antimicrobial stewardship as a renaissance of the «golden age» of antibiotics. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2011;13(4):322-334. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2011;13(4):322-334.)
- Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., Edelstein M.V., Shevelev A.N., Grinyov A.V., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMIS» study (2010-2011). *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2012;14(4):280-302. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):280-302.)
- Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):134-146. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2019; 21(2):134-146.)
- Kresken M., Körber-Irrgang B., Biedenbach D.J., Batista N., Besard V., Canton R., et al. Comparative *in vitro* activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):63.e1-5. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.019
- Martin D., Fougnot S., Grobost F., Thibaut-Jovelin S., Ballereau F., Gueudet T., et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect*. 2016;72(2):201-206. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.11.009
- Pistiki A., Tsaganos T., Galani I., Giamarellos-Bourboulis E.J. *In vitro* activity of oral cephalosporins (cefprozil and cefixime) against ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae from community-acquired urinary-tract infections. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):425-432. DOI: 10.1007/s40121-015-0089-3
- Malmartel A., Ghasarossian C. Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistance in primary care in France. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):447-451. DOI: 10.1007/s10096-015-2560-1
- Etienne M., Van Elslande H., Choplin-Renald J., Pestel-Caron M., Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: rates and predicting factors. *Med Mal Infect*. 2014;44(5):217-222. DOI: 10.1016/j.medmal.2014.03.003
- Kozlov R.S., Golub A.V. Choice of antimicrobial agents in uncomplicated urinary tract infections: how to make decision worthy of Solomon? *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2014;16(1):18-25. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломоново решение? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(1):18-25.)
- Cohen R., Raymond J., Faye A., Gillet Y., Grimprel E. Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the pediatric infectious diseases group of the French pediatrics society and French-language infectious diseases society. *Arch Pediatr*. 2015;22(6):665-671. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.03.016
- Robinson J.L., Finlay J.C., Lung M.E., Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):315-319. DOI: 10.1093/pch/19.6.315
- Sanchez M., Collvinet B., Miro O., Horcajada J.P., Moreno A., Marco F., 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(1):19-22. DOI: 10.1136/emj.19.1.19
- Moustafa F., Nguyen G., Mathevon T., Baud O., Saint-Denis J., Dublanche N., et al. Evaluation of the efficacy and tolerance of a short 7 day third-generation cephalosporin treatment in the management of acute pyelonephritis in young women in the emergency department. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(6):1660-1664. DOI: 10.1093/jac/dkw021
- Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.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(5):e103-120. DOI: 10.1093/cid/ciq257
- Karpov O.I. Pyelonephritis: are the 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins still relevant? *Farmateka*. 2005;6:65-69. Russian. (Карпов О.И. Пиелонефрит: актуальны ли цефалоспорины III поколения? *Фарматека*. 2005;6:65-69.)
- Bloomfield P., Hodson E.M., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD003772. DOI: 10.1002/14651858.CD003772
- Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD003772. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub3
- Bocquet N., Sergent Alaoui A., Jais J.P., Gajdos V., Guignon V., Lacour B., et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2012;129(2):269-275. DOI: 10.1542/peds.2011-0814
- Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyere F., Cai T., Geerlings B., Koves B., et al. Urological infections. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Accessed September 01, 2019.
- Zyryanov S.K. Comparative evaluation of dissolution kinetics of cefixime preparations. *Farmateka*. 2016;10:1-4. Russian. (Зырян С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима. *Фарматека*. 2016;10:1-4.)
- Auchenthaler R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral beta-lactam antibiotics as a two dimensional approach to their efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(Suppl):13-17. DOI: 10.1093/jac/dkf803
- Berthe-Aucejo A., Girard D., Llorot M., Belletre X., Faye A., Mercier J.C., et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):359-364. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309426
- Dispersible Tablets. Available at: [www.unicef.org/supply/index\\_53571.html](http://www.unicef.org/supply/index_53571.html). Accessed September 01, 2019.
- Vlasova I. Patients prefer a single dose of antibiotics. *Farmaceuticheskij vestnik*. 2007. Available at: [www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/4036.html#VF-TEmdih0s](http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/4036.html#VF-TEmdih0s). Russian. (Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. *Фармацевтический вестник*. 2007. Доступно по адресу: [www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/4036.html#VF-TEmdih0s](http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/4036.html#VF-TEmdih0s).)
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0