

УДК

Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких

И.А. Гучев¹, В.В. Рафальский², Е.В. Мелехина²

¹ Терапевтическое отделение 421-го Военного госпиталя Минобороны России, Смоленск, Россия

² Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Контактный адрес:
Гучев

Введение

Применение антибактериальных препаратов (АП) при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является сложной задачей современной интернологии, не нашедшей своего окончательного решения. Рекомендации по рациональной антибактериальной терапии (АТ) регулярно пересматриваются в связи с регистрацией новых АП, а также накоплением информации об особенностях течения ХОБЛ и сравнительной эффективности различных АП. Для ведения пациентов с обострением ХОБЛ в разное время предлагались практически все классы АП. Однако сегодня многие из них утратили своё значение и уже не рассматриваются как оптимальные средства терапии. Причиной тому являлись разнообразные факторы, прежде всего неприемлемый профиль безопасности, плохая переносимость, распространение устойчивых микроорганизмов и, наконец, неудобство применения. В связи с этим, особый интерес представляют препараты, прошедшие проверку временем и сохранившие высокую активность в отношении основных возбудителей заболевания. Одним из них является пероральный цефалоспориин III поколения цефиксим, который уже более двадцати лет с успехом применяется в клинической практике.

Накопленный к настоящему времени опыт вполне достаточен для оценки преимуществ и недостатков цефиксима, а также для определения показаний к применению в пульмонологической практике.

Цефиксим обладает сбалансированной активностью в отношении ведущих возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП): *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* и (в большинстве случаев) – *Streptococcus pneumoniae*. Это позволяет рассматривать цефиксим как потенциально эффективное средство АТ. Подтверждением тому служит его клиническая эффективность, обеспеченная выраженной бактерицидной активностью против доминирующих возбудителей при обострении ХОБЛ.

Общая характеристика цефиксима

Фармакологические свойства

Цефиксим – первый пероральный цефалоспориин III поколения, применяемый в медицине с 1987 г. Как и другие представители класса цефалоспоринов, антибиотик имеет замещающую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. Это обеспечивает, по сравнению с представителями I–II поколений, высокую стабильность к β -лактамазам широкого спектра действия (β L), хромосомным (BRO-1 и BRO-2, продуцируемым *M. catarrhalis*) и плазмидным (TEM-1 и ROB-1 *H. influenzae*). Введенная метоксиимино-группа определяет дополнительную устойчивость к β L грамотрицательных бактерий. Винильная группа в 3-й позиции обеспечивает улучшенную абсорбцию, но резко снижает антистафилококковую активность цефалоспориина. Именно благодаря введению винильной группы цефиксим не имеет кислого вкуса и характеризуется хорошей гастроинтестинальной переносимостью.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры цефиксима представлены в табл. 1. По сравнению с другими цефалоспориинами цефиксим обладает хорошей биодоступностью (F): при приеме 400 мг препарата натощак она составляет 40–50% [1–4]. Данные о влиянии пищи на всасывание противоречивы: выявлено как незначительное замедление скорости всасывания (на 0,8 ч) [3], так и отсутствие каких-либо изменений [5]. Не установлена зависимость между полнотой абсорбции цефиксима и приемом пищи.

После приема 400 мг цефиксима максимальная концентрация в сыворотке (C_{\max}) достигается к 3–5 часу, медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{\max}) составляет 4 ч. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее чем в крови, T_{\max} для тканей составляет 6,7 ч [6]. Величина C_{\max} составляет 2,6–4,8 мкг/мл (средний показатель – 3,7 мкг/мл), у отдельных пациентов возможно повышение C_{\max} до 6,2 мкг/мл [6]. Через 12 часов после однократного приема сывороточная

Таблица 1. Фармакокинетика цефиксима после приема внутрь 400 мг препарата (сводные данные)

F, %	Vd, л	T_{\max} в сыворотке, ч	T_{\max} тканевое, ч	C_{\max} в сыворотке, мкг/мл	C_{\max} в слизистой бронхов, мкг/мл	C_{\max} в легочной ткани, мкг/ мл	$t_{1/2}$, ч	Выведение, %	
								почками	печенью
50	20	3–5	6,7	3,7	2,4	1,3	3–4	40–50	50–60

концентрация снижается, в среднем, до 0,9 мкг/мл [6]. До 65–70% цефиксима связывается с белками сыворотки [5, 7]. Несвязанная фракция покидает сосудистое русло и является микробиологически активной.

Препарат характеризуется хорошим тканевым проникновением, составляющим 132%, кажущийся объём распределения (V_d) составляет 20 л [1, 2]. Концентрация в слизистой бронхов, в бронхиальном секрете и в мокроте составляет соответственно 35–40% ($2,4 \pm 0,9$ мкг/мл), 10–20% и 0–4% от концентрации препарата в сыворотке [6,8–10]. Через 8,4 ч после приёма цефиксима накопление препарата в легочной ткани составляет 43%, что обеспечивает концентрацию в пределах 1,3 мкг/мл [11]. При исследовании на добровольцах с искусственным микроожогом кожи C_{max} в тканевой жидкости составила 1,6 – 4,4 мкг/мл (среднее значение 3,2 мкг/мл).

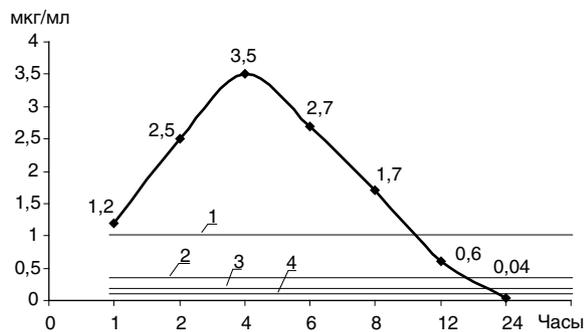


Рис. 1. Сывороточная концентрация цефиксима после приема внутрь 400 мг и МПК основных возбудителей обострений ХОБЛ [12]

1 – *S. pneumoniae* (УР) МПК 1,0 мкг/мл; 2 – *S. pneumoniae* (Ч) 0,25 мкг/мл; 3 – *M. catarrhalis* 0,12 мкг/мл; 4 – *H. influenzae* 0,06 мкг/мл. Через 12 ч после приема сывороточная концентрация 0,6–0,9 мкг/мл [6].

Примечание: МПК_{50/90} для выделяемых в РФ *S. pneumoniae* – 0,25/0,5 [6] мкг/мл, *H. Influenzae* – 0,03/0,06 мкг/мл [13].

Среди пероральных цефалоспоринов цефиксим характеризуется наиболее длительным *периодом полувыведения* ($t_{1/2}$), достигающем 3–4 ч [14–16]. Выведение препарата осуществляется преимущественно по 2 направлениям: 50–60% – через гепатобилиарную систему, 40–50% – через почки, в основном путем клубочковой фильтрации [5]. В моче, в неизменённом виде, определяется от 16 до 20%, а в желчи – от 4 до 10% принятой дозы [7, 17].

При циррозе печени $t_{1/2}$ увеличивается до 6,5 ч, однако коррекция дозы не требуется [5]. При снижении *клиренса креатинина* (КК) до 20–40 мл/мин $t_{1/2}$ достигает 6,4 ч, что требует снижения дозы

на 75%. Тяжёлая почечная недостаточность (КК 5–10 мл/мин) сопровождается увеличением $t_{1/2}$ до 11,5 ч. В этом случае доза препарата снижается на 50% – с 400 до 200 мг в сутки. У лиц пожилого возраста при исследовании концентрации цефиксима в сыворотке на 5-е сутки приема отмечен рост C_{max} на 26% [16], однако подобная особенность фармакокинетики подтверждается не во всех исследованиях [2]. Цефиксим обладает достаточно высокой стабильностью фармакокинетических параметров. Показано, что при многократном приёме индивидуальные отклонения фармакокинетических показателей не превышают 12%, а в популяции – 33% [3].

Фармакокинетические особенности и высокая чувствительность большинства потенциальных возбудителей ИНДП (рис. 1) определяют возможность однократного суточного применения цефиксима [12].

Фармакодинамика

С *фармакодинамической* (ФД) точки зрения, эффективность цефиксима определяется *временем*, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4–5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) *в очаге инфекции* ($fT > \text{МПК}$) [18]. Для оптимального бактерицидного эффекта бета-лактамоного антибиотика необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50–60%. С этой точки зрения цефиксим, даже при однократном суточном приёме, обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей: *Haemophilus spp.* (МПК для чувствительных штаммов ≤ 1 мкг/мл) [19, 20], чувствительного к пенициллину *S. pneumoniae* (PSSP) (МПК ≤ 1 мкг/мл) и *M. catarrhalis* (см. рис. 1). Нельзя обойти вниманием и сбалансированную активность против чувствительных штаммов энтеробактерий (МПК ≤ 1 мкг/мл), в частности $\beta L(+)$ *E. coli* и *K. pneumoniae*. Из перечисленных потенциальных возбудителей наиболее значима активность цефиксима в отношении *H. influenzae* – микроорганизма, доминирующего в этиологии обострений ХОБЛ и, в ряде случаев, *внебольничной пневмонии* (ВП).

Haemophilus influenzae. Высокая активность цефиксима против *Haemophilus spp.* установлена давно [6]. С течением времени антигеофильная активность цефиксима, в отличие от ряда других бета-лактамов не уменьшилась, что связывают с эффективным преодолением распространённых механизмов устойчивости и высокой степенью сродства к *пенициллинсвязывающим белкам*

Таблица 2. Сравнительная чувствительность к бета-лактамам штаммов *Haemophilus spp.*, выделенных в европейских странах в 2002–2004 гг.

Штаммы	Препарат	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	УР, %	Р, %
Все (n=578)	Амоксициллин	0,5	4	83,6	6,4	10
	Ко-амоксиклав	0,5	1	99,8	0,0	0,2
	Цефуросим	0,5	2	98,1	1,6	0,3
	Цефиксим	0,03	0,06	100	0	0
β L(+) (n=44)	Амоксициллин	>8	>8	0	2,3	97,7
	Ко-амоксиклав	1	2	100	0	0
	Цефуросим	0,5	2	100	0	0
	Цефиксим	$\leq 0,015$	0,03	100	0	0
BLNAS (n=483)	Амоксициллин	0,25	0,5	100	0	0
	Ко-амоксиклав	0,25	0,5	100	0	0
	Цефуросим	0,5	2	99,2	0,8	0
	Цефиксим	0,03	0,03	100	0	0
BLNAR (n=51)	Амоксициллин	2	4	0	70,6	29,4
	Ко-амоксиклав	2	4	98	0	2
	Цефуросим	2	8	86,3	9,8	3,9
	Цефиксим	0,03	0,06	100	0	0

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы.

Таблица 3. Динамика чувствительности к аминопенициллинам клинических штаммов *H. influenzae* в Москве, выделенных в 2002–2004 и 2006 гг. [29]

Препарат	2002 (n=183)	2003 (n=158)	2004 (n=225)	2006 (n=49)
	количество штаммов (УР/Р), %			
Ампициллин	0/4,9	0,6/3,2	0,9/3,6	2/8,2
Амоксициллин/клавуланат	0/0	0/0	0/0	0/0

(ПСБ). О потенциале цефиксима свидетельствуют многие исследования. Следует упомянуть об одном из них, аккумулировавшем клинические штаммы из 11 европейских стран, собранные за период с 2002 по 2004 гг. (табл. 2) [20,21]. Эти исследования показали, что по антигемофильной активности цефиксим не уступает респираторным фторхинолонам, входя в группу лидеров. Активность препарата в 32 раза превышает таковую цефуросима и в 128 раз – цефаклора.

Устойчивость *H. influenzae* к β -лактамам реализуется, главным образом, двумя механизмами – продукцией β L и модификацией пенициллино-связывающих белков.

В отличие от цефалоспоринов I поколения и аминопенициллинов, в том числе ингибиторозащищённых, активность цефиксима не снижается под воздействием β L(+) грамтрицательных бактерий и практически не зависит от эффекта инокулюма [22].

В настоящее время частота выделения β L(+) штаммов *H. influenzae* достаточно вариабельна [23–26]. В Европе она составляет, в среднем, 7,6%. Эти цифры варьируют от 0% в Германии и Нидерландах до 15,4% в Португалии и 17,6% во Франции; достаточно безопасна эпидемиологическая ситуация в Турции, где синтез β L выявлен не более, чем в 14% случаев [27]. Относительно высокий уровень распространённости β L(+) гемофил отмечается в Северной Америке (26%) [28], в Канаде (18,6%) [26]. Как благоприятная расценивается ситуация в России (табл. 3) [29], хотя по имеющимся данным, частота выделения устойчивых к ампициллину штаммов у лиц с тяжелым течением обострений ХОБЛ достигает 27% [30]. За минимальным исключением, все они являются продуцентами β L [29–31].

Оценивая влияние синтеза β L на устойчивость *H. influenzae*, вновь обратимся к табл. 2. Из неё следует, что МПК₉₀ амоксициллина у β L(+) и β L(–)

Таблица 4. Чувствительность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в России, исследование ПеГАС (2004–2005 гг.)

Препарат	Ч, %	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
Пенициллин	91,9	0,015	0,06
Амоксициллин	99,7	0,03	0,06

штаммов различается, как минимум, в 16 раз (от 0,5 до ≥ 8 мкг/мл). Сдвигается вправо, возможно за счёт появления устойчивых к ингибиторам ТЕМ β L [32], и кривая распределения МПК амоксициллина/клавуланата. В то же время данный фенотип не оказывает влияния на чувствительность *H. influenzae* к цефалоспорином III поколения. Подобная ситуация сохраняется при использовании как критериев МПК, изданных Институтом по клиническому и лабораторным стандартам США (CLSI), так и фармакодинамического/фармакокинетического критерия Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) [33].

На фоне стабильной ситуации с выделением β L(+) штаммов *H. influenzae*, большую настороженность вызывает распространение фенотипов устойчивости, связанных с мутацией гена *ftsI*, кодирующего транспептидазный домен ПСБЗ. Штаммы, наделённые данным механизмом, впервые выявлены в Новой Зеландии в 1978–1980 гг. и обозначены как BLNAR – β -лактамазо-негативные, устойчивые к ампициллину [23, 25, 34–42]. Вскоре был выявлен ещё один механизм, объединивший продукцию β -лактамаз с модификацией ПСБЗ – VLPACR (β -лактамазопозитивные, устойчивые к ко-амоксиклаву). В редких случаях BLNAR фенотип сочетается с мутацией гена *acrR*, обеспечивающей активацию эффлюксной помпы AcrAB [43].

Частота BLNAR фенотипа в Европе находится в пределах 8,8% (51/578): от 0% в Нидерландах и Франции (по другим данным – 22,8% [44]) до 11,8% – в Германии, 12,8% – в Польше [37], 33,9% [23] и 66,4% [41] – в Испании. Высока распространённость BLNAR фенотипа в Азиатско-Тихоокеанском регионе: 29,3% в Южной Корее [38], 40–65% в Японии [42,45]. В то же время их распространённость в России невелика. Она составляет 2,5% в Екатеринбурге [36] и 1,8% в

Москве [29]. Вполне вероятно, что для достижения неблагоприятной ситуации требуется некоторое, судя по мировой динамике, незначительное время.

Цефиксим – единственный из распространённых на отечественном рынке пероральных β -лактамов, разрешённый к применению при выявлении BLNAR фенотипа [19]. Использование же ко-амоксиклава, цефуроксима и цефаклора не показано, вне зависимости от фактической МПК, в том числе находящейся в пределах зоны чувствительности.

Streptococcus pneumoniae. Этот микроорганизм занимает 2–3-е место в этиологической структуре обострений ХОБЛ, уступая *H. influenzae*, в ряде случаев *M. catarrhalis*, а при осложнённой ХОБЛ – неферментирующим грамотрицательным бактериям. Активность цефиксима в отношении пневмококка оценивается как достаточная. Препарат эффективно подавляет жизнедеятельность исключительно чувствительных к пенициллину штаммов [19], которые в России преобладают [46].

Известно, что распространённость в мире *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину (PRSP), приобрела массовый характер. Только некоторые страны и регионы пока избежали этой проблемы. В их числе и Россия, в которой доля микроорганизмов со сниженной МПК пенициллина составляет, в среднем, 8,1%, а МПК₉₀ не превысила 0,06 мкг/мл (табл. 4) [46]. Для большинства регионов России характерны низкие показатели распространённости PRSP (табл. 5). Следовательно, есть все основания предполагать достаточную эффективность цефиксима, за исключением случаев ведения пациентов с осложнённой ХОБЛ, госпитализированных в стационары [47].

О высоком потенциале цефиксима свидетельствуют результаты исследования Alexander Project. По данным за 1998–2000 гг., МПК_{50/90} цефиксима в отношении пневмококка в России составила 0,25/0,5 мкг/мл [13], что укладывается в диапазон чувствительности (МПК ≤ 1 мкг/мл). Как благоприятную можно рассматривать эпидемиологическую ситуацию в России. По неопубликованным данным С. В. Сидоренко (устное сообщение), МПК₅₀ цефиксима в 2006 г. составила 0,125 мкг/мл (рис. 2), а пропорция чувствительных штаммов в Москве достигает 89,2%. Отсутствие опубликованных данных компенсируется устной информацией

Таблица 5. Распространённость PRSP по федеральным округам России

Показатель	ЦФО	С-З ФО	ЮФО	УрФО	СибФО	ПривФО	ДВО
МПК>0,06	10	0	18,2	22,3	6,8	3,7	4,7

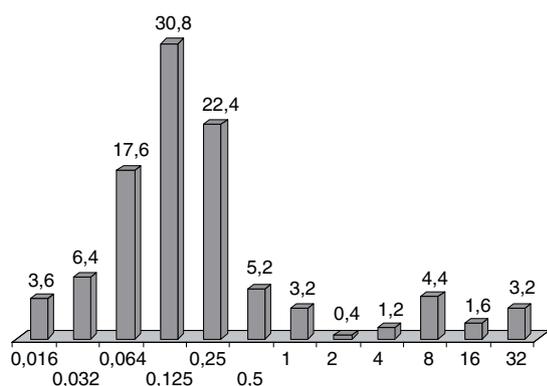


Рис. 2. Распределение МПК₅₀ цефиксима в отношении штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в Москве в 2006 г. (%)

о невысоком уровне устойчивости пневмококка к пенициллину и, следовательно, к цефиксиму.

Подтверждение антипневмококкового (в отношении чувствительных к пенициллину *S. pneumoniae* PSSP) потенциала цефиксима представлено в исследовании А. Dulhoff и соавт [48], анализировавших степень подавления пневмококка через 8 ч после воздействия АП. Уступая карбапенемам и респираторным фторхинолонам, цефиксим продемонстрировал незначительное преимущество перед цефуроскимом. Мы понимаем, что вряд ли следует рассматривать клиническое значение данного феномена и искать преимущества в антипневмококковой активности цефиксима, уступающего по уровню МПК_{50/90}, цефуроскиму [13, 49].

Цефиксим демонстрирует хорошую антипневмококковую активность и в фармакодинамической/фармакокинетической модели. Симуляция воздействия реально достижимой сывороточной и тканевой концентрацией препарата обеспечивает к 12 часу подавление роста микроорганизма. Однако однократное введение 400 мг препарата в данной модели эксперимента, не обеспечило требуемое значение $fT > MПК$, что привело к возобновлению роста микроорганизма. На основании данного исследования мы можем сделать вывод о необходимости дополнительного изучения различных фармакокинетических/фармакодинамических моделей действия цефиксима при пневмококковой инфекции [12, 50].

***Moraxella catarrhalis* и энтеробактерии.** *Moraxella catarrhalis* входит в четвёрку наиболее часто выделяемых возбудителей обострения ХОБЛ. Около 90–98% клинических штаммов *M. catarrhalis* синтезируют β L, преимущественно хромосомные BRO-1 и BRO-2 [13, 26, 51–53]. Цефиксим эффективно противостоит гидролизу, сохраняя неизменно высокую активность против возбудителя [13, 26, 49, 53, 54].

В ряде ситуаций весомую роль в этиологии ИНДП играют энтеробактерии [50], в частности *K. pneumoniae*. Цефиксим обладает высокой активностью против представителей семейства *Enterobacteriaceae*. По сравнению с другими пероральными цефалоспоридами, он демонстрирует наилучшую активность в отношении штаммов *K. pneumoniae*, не синтезирующих β -лактамазы расширенного спектра [50].

Другие особенности цефиксима

Спектр активности цефиксима не охватывает отдельных возбудителей, которые могут вызывать тяжёлые формы обострений ХОБЛ – *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Известно, что данные микроорганизмы входят в естественную экосистему макроорганизма. Применение активных в их отношении препаратов нарушает баланс, элиминируя чувствительные штаммы и способствуя селекции устойчивых штаммов. Применение же индифферентного в отношении этих микроорганизмов препарата, каковым является цефиксим, обеспечивает минимальный уровень селективного давления, уменьшая риск распространения *S. aureus*, устойчивого к оксациллину (ORSA), а также резистентной синегнойной палочки [55]. Это положительное свойство дополняется отсутствием активности в отношении анаэробов [56–60], обеспечивающих естественную защиту кишечника от колонизации патогенными и вирулентными микроорганизмами.

Влияние на биоценоз кишечника. Цефиксим, как и большинство АП, может оказывать влияние на кишечную микрофлору. Известно, что с изменениями микробиоты связано развитие антибиотикоассоциированной диареи, в том числе наиболее тяжёлого, хотя и крайне редкого варианта псевдомембранозного колита, причиной которого являются токсигенные штаммы *Clostridium difficile*. Что касается цефиксима, то на фоне применения препарата отмечено сокращение числа чувствительных энтеробактерий при одновременном повышении содержания энтерококков и нетоксигенных штаммов *C. difficile*. На концентрацию дрожжевых грибов, *Staphylococcus* spp. и *P. aeruginosa* препарат не влияет, а концентрацию бифидобактерий и *Clostridium* spp. снижает незначительно [58,61].

Постантибиотический эффект. Бета-лактамы (за исключением карбапенемов) практически не имеют ПАЭ в отношении грамотрицательных и демонстрируют кратковременный (1,5–2,5 ч) ПАЭ против грамположительных бактерий [62–65].

Взаимодействие с факторами неспецифической защиты. В клинической практике, к сожалению, отмечается упрощение понятия «устойчи-

вость микроорганизма». Традиционно считается, что если МПК препарата *in vitro* выше той, которая достигается *in vivo*, то возбудитель должен рассматриваться как устойчивый. В действительности ситуация не столь однозначна и существует два, не всегда связанных между собой, понятия: клиническая и микробиологическая устойчивость. Последняя действительно зависит от МПК препарата в отношении возбудителя. Но не следует сбрасывать со счетов и возможности защитных сил макроорганизма, обеспечивающих самостоятельное подавление микроорганизмов *in vivo* [66].

К сожалению, данных о влиянии β -лактамов на иммунную систему недостаточно, тем более для формирования достоверных выводов. Не существует и исследований, посвящённых взаимодействию цефиксима с факторами неспецифической резистентности. В связи с этим мы воспользуемся результатами исследований, выполненных с другими представителями β -лактамов.

Показано, что взаимодействие между β -лактамами и иммунной системой происходит на уровне влияния на хемотаксис, адгезию, фагоцитоз и внутриклеточный киллинг. Дополнительно β -лактамы обеспечивают в разной степени выраженности ингибирование синтеза интерферона- γ – провоспалительного цитокина [67]. Воздействие β -лактама увеличивает проницаемость эндотелия для полиморфнуклеаров, усиливает экспрессию хемоаттрактантов, активирующих хемотаксис, внутриклеточный киллинг и систему комплемента [68]. Ингибиторы синтеза клеточной стенки снижают устойчивость микроорганизма к воздействию бактерицидных факторов сыворотки, полиморфнуклеаров и макрофагов [69–74]. Например, терапевтический эффект цефтазида в отношении вызванной *P. aeruginosa* экспериментальной пневмонии чётко зависит от концентрации полиморфнуклеаров. Снижение количества последних на четверть от нормы приводит к снижению эффективности препарата в 100 раз, десятикратное же повышение – к аналогичному росту эффективности [75].

Воздействие субингибирующих концентраций β -лактамов приводит к усилению экспрессии бактериальной клеткой широкого спектра хемоаттрактантов (эндотоксин, протеин А, гликолипиды, стрептокиназа, липополисахариды и др.), которые вызывают активацию системы комплемента (включая С5а). Под влиянием β -лактамов, в частности цефодизима, снижается устойчивость микроорганизма к воздействию комплемента, лизоцима, катионных белков и других бактерицидных факторов.

Таким образом, цефалоспорины обладают не только иммуномодулирующим, но и некоторым противовоспалительным эффектом [76].

Фагоциты влияют на активность антибактериальных препаратов, выделяя катионные белки, лизоцим, лактоферрин, протеиназы, пептиды, обладающие бактерицидным и увеличивающим клеточную проницаемость эффектом. Ещё один механизм взаимодействия фагоцитов и антибиотика – это изменение рН внеклеточной среды. При достижении рН < 6,5 отмечается остановка роста и деления бактерий, подвергшихся воздействию β -лактамов. Однако лизиса, наблюдаемого при более низкой кислотности, не происходит. Этот феномен кислотозависимой толерантности объясняется подавлением аутолитических ферментов микроорганизма. Фагоцитарный лизоцим разрушает микроорганизм при низких значениях рН, тем самым нивелируя сниженную бактерицидную активность β -лактамов.

Нежелательные реакции

В целом, среди пероральных АП цефиксим характеризуется хорошей переносимостью. Частота *нежелательных реакций* (НР), наблюдаемых при его применении, оценивается в пределах 3–49% [77–81]. Как правило, реакции нетяжёлые, не требуют прекращения терапии или госпитализации. Преимущественно они связаны с системой органов пищеварения. Наиболее частая НР – диарея и изменение консистенции стула, возникновение которых можно ожидать у 1–39% пациентов [78, 79, 81–84]. Столь широкий диапазон проявления симптома связан с различными подходами к его оценке. Чем они строже (например к диарее следует относить не менее чем трёхкратное появление стула длительностью не менее 2 сут), тем меньшая частота НР будет отмечаться в исследовании.

В реальной же практике, за первую неделю АТ жалобы врачу на диарею предъявляют 9,2 из 1000 пациентов (данные по >11000 назначениям) [85], частота значимых НР не превышает 1–2% (постмаркетинговое исследование 9568 детских и взрослых назначений), а длительность основных симптомов НР редко превышает 3–4 сут [86]. Наиболее выраженные НР служат причиной отказа от продолжения приёма препарата в 3,9 [78] и 10% [81] случаев, но пациенты к этому времени часто успевают завершить 5 дневный курс терапии.

Комплаентность

Возможность однократного приёма – важное свойство цефиксима, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов и, несомненно, эффек-

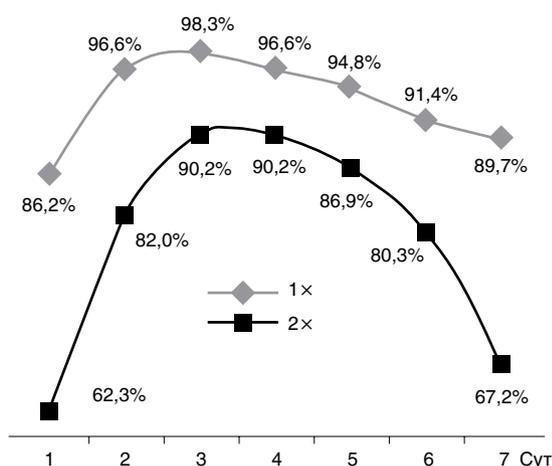


Рис. 3. Соблюдение режима АТ при однократном и двукратном суточном приеме антибактериального препарата

тивность лечения. Последнее заключение исходит из фармакокинетической/фармакодинамической концепции. Напомним, что основным требованием её является надёжное перекрытие тканевой концентрацией препарата МПК для возбудителя в течение определенного времени.

Проблема комплаентности приковывает к себе в последнее время всё большее внимание. О том, что значительное число пациентов нарушают режим АТ, свидетельствуют данные недавно проведенного компанией РОМИР опроса, охватившего 1575 человек. Согласно ему, каждый второй россиянин не соблюдает предписанную терапию, пропускает дозу препарата или сокращает частоту приема. Только 45% респондентов следуют рекомендациям на протяжении всего курса лечения, а 51% – до определённого момента. В качестве причины низкой комплаентности указывается неудобная схема (19%) и более чем однократный прием препарата (16%) [87, 88].

Выводы о лучшей приверженности назначенной схеме терапии при сокращении как кратности приема, так и длительности лечения не подлежат сомнению. По данным J. Peshere и соавт., режим нарушался в 14,9% случаев при однократном и в 27% случаев при 3- и более кратном приеме лекарственного препарата [88]. Аналогичные результаты приводит P. Kardas, обследовавший амбулаторных пациентов с обострением хронического бронхита (рис. 3) [89, 90]. При одно- или двукратном в сутки применении препарата рекомендованную длительность АТ и междозовый интервал соблюдали 80,3% vs. 68,6% и 74,4% vs. 56,4% пациентов соответственно. Подобная тенденция подтверждена в мета-анализе 76 исследований (комплаентность 79% vs. 69%) [91].

Клинический опыт применения цефиксима при обострении ХОБЛ

Рекомендация. АТ назначается только при I и II типе обострения по Anthonisen [92] («гнойное» обострение по Stockley [93,94]). Эрадикация *H. influenzae* в наибольшей степени определяет длительность безинфекционного интервала [95–101].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких – одна из основных причин заболеваемости и смертности среди взрослого и тем более пожилого населения, недостаточно выявляемая и имеющая тенденцию к росту [102,103]. По официальным данным, в России зарегистрировано 2,4 млн пациентов. Однако данные небольших эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число составляет около 16 млн.

Обострение – один из этапов естественно-го течения ХОБЛ. Состояние характеризуется острым, эпизодически возникающим ухудшением в виде усиления одышки, изменения объёма и/или характера мокроты, что требует модификации привычной терапии [104]. Каждый пациент с обострением ХОБЛ, в среднем, переносит 0,34 обострения в год. Это справедливо для лиц, исключивших воздействие поллютантов, а также регулярно использующих ингаляционную терапию кортикостероидами в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами [105–107]. При менее строгом контроле, наблюдаемом в реальной практике, ежегодная частота обострений превышает 1,1–1,9 [105, 108], а частота госпитализаций – 0,2 в год [108].

Классификация. До настоящего времени единая классификация обострений ХОБЛ не выработана. В руководстве GOLD [109, 110], а также в совместном руководстве Американского торакального и Европейского респираторного обществ [111] предложено деление пациентов по утилитарному признаку «место лечения». Выделено три категории, для самой многочисленной из которых достаточна и предпочтительна амбулаторная терапия. В более тяжёлых случаях показано стационарное лечение, в том числе при наличии выраженной дыхательной недостаточности – в палатах/отделениях интенсивной терапии (ОИТ).

Другой, как нам кажется более приемлемый для планирования АТ, подход к стратификации пациентов исходит из оценки прогноза неэффективности терапии, предложенном в канадском руководстве [112–114]; в данном случае учитывается состояние органов и систем организма, а также анамнестические данные.

Таблица 6. Возбудители обострений ХОБЛ в зависимости от группы стратификации пациентов [113, 115, 116]

Группа	Вероятные возбудители
I, отсутствие факторов риска	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
II, факторы риска	Гр. I + <i>S. aureus</i> и <i>K. pneumoniae</i> , другие гр(-) бактерии
III, множественные факторы риска	Гр. II + <i>P. aeruginosa</i> и множественно-устойчивые представители <i>Enterobacteriaceae</i>

Таблица 7. Сводные данные по этиологии обострений ХОБЛ [131]

Анализируемые данные	Показатели
Количество пациентов в исследовании (диапазон)	687 (140–2180)
Наличие потенциальных возбудителей в мокроте (в %), среднее значение (диапазон):	53,7% (28,1–88,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14,2% (7–26)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,4% (1–20)
<i>Haemophilus influenzae</i>	31,2% (13–50)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	14,0% (4–21)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	9,4% (0–32)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,8% (1–13)
Энтеробактерии	11,4% (3–19)

• I группа, как и последующие группы, представлена лицами с I–II типом гнойного обострения по N. Anthonisen [92]. Помимо незначительного снижения ОФВ₁ (>50% от должной), у пациентов отсутствует серьёзная сопутствующая патология, а частота обострений не превышает 3 в год.

• Поводом для отнесения пациента во II группу является снижение ОФВ₁ до 35–50%, а также наличие сопутствующей патологии (например, хроническая сердечная, почечная/печёночная недостаточность) и/или наличие 4 и более обострений в год.

• И, наконец, для пациентов III группы характерно снижение ОФВ₁ <35% и/или наличие комплекса факторов, предопределяющих неэффективность АТ, как-то: тяжёлая сопутствующая патология, бронхоэктазы, длительная терапия кортикостероидами и частые, более 3 в год, обострения. Возбудители, характерные для этих групп, представлены в табл. 6 [113,115,116].

Этиология обострений ХОБЛ находится в прямой зависимости от изучаемого контингента (см. табл. 6). До 55% обострений при нетяжёлой (ОФВ₁>50%) и до 27% при тяжёлой ХОБЛ не связаны с бактериальным возбудителем [117, 118]. В 30–50% случаев вероятной причиной обострений являются вирусы [119]; полимикробная этиология определяется у 12–22% пациентов [30, 120, 121].

Основные бактериальные возбудители при обострении ХОБЛ представлены *Haemophilus* spp. (30–70%), преимущественно нетипируемыми штамма-

ми *H. influenzae* [30, 119, 121–123]. Ведущее значение последней не только при обострении ХОБЛ, но и при других нетяжёлых ИНДП подтверждено в американском исследовании RESP [124]. В ряде работ отмечено преобладание другого представителя *Haemophilus* spp – *H. parainfluenzae*. Её частота может достигать 25–41%, но часто микроорганизм выявляется в микробных ассоциациях, что затрудняет оценку его роли [121,125,126].

Несколько меньшее значение отводится *M. catarrhalis* (8–13%) и *S. pneumoniae* (10–15%; 0–18% по [121]). И, наконец, менее чем в 5% случаев выделяются *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*, преимущественно *K. pneumoniae* и *E. coli* [117, 118, 122, 123, 127–130] (см. табл. 6 и 7). Роль *K. pneumoniae* возрастает у лиц, страдающих алкоголизмом и/или имеющих выраженные структурные изменения бронхолегочной системы. В ряде исследований, выполненных в Юго-Восточной Азии, доля *K. pneumoniae* у госпитализированных пациентов оценивается в пределах 19,6%. Интересно то, что с утяжелением ХОБЛ значение этого микроорганизма уменьшалось с 39,1% при I ст. и до 9,4% при IV ст. (критерий GOLD), что противоречит данным других исследований [132].

Ситуация меняется при осложнённом течении заболевания (возраст >65 лет, бронхоэктазы, ОФВ₁ ≤30–35% от должного, ≥4 обострений в год [30], длительный приём системных глюкокортикостероидов, тяжёлая сопутствующая патология, приме-

нение АП в последние 3 мес [130,133], отсутствие вакцинации против гриппа [133]). В данном случае возрастает значение *Pseudomonas* spp. (8–29% [30, 134]) и энтеробактерий [30, 117, 130, 134, 135]. Но и здесь роль *Haemophilus* spp. по-прежнему актуальна (20% по [30]) [136], особенно у курильщиков (отношение рисков 8,1; 95% ДИ 1,9–43) [117].

До настоящего момента остаётся неопределённой роль «атипичных» микроорганизмов, в частности *Chlamydophila pneumoniae*. В одних исследованиях маркеры острой инфекции выявляются в 5–10% случаев, а иногда и чаще [136,137], в других – вообще отсутствуют [138]. Учитывая, что маркеры хронической хламидийной инфекции выявляются более чем у половины взрослого населения, можно предположить, что её активация, ведущая к стазу реснитчатого эпителия, предрасполагает к инфицированию бронхов новыми бактериями, колонизирующими верхние дыхательные пути. Такой вариант событий представляется вполне реальным.

Касаясь механизма развития обострений ХОБЛ, следует отметить один важный аспект. Установлено, что основной причиной обострений является появление нового штамма возбудителя [121,139]. Возбудитель, например *H. influenzae*, часто принадлежит к колонизирующему бронхи виду. В исследовании Т. Murphy и соавт. [125] показана высокая вероятность одновременного выделения нескольких (до 3) штаммов *H. influenzae*. Подобная картина наблюдалась у 26% бактериологически обследованных пациентов с полимикробной этиологией. В 21% случаев штаммы *H. influenzae* имели различный уровень чувствительности к АП, а одновременное выявление чувствительных и устойчивых штаммов достигло 10,5%.

Несмотря на то, что частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50–80%, а при отсутствии такого признака, как гнойная мокрота – в пределах 15% [94], опыт свидетельствует о высокой, достигающей 85% частоте назначения АП [140]. Как неблагоприятное явление следует рассматривать назначение АП пациентам с лёгкой, в 60–85% спонтанно разрешающейся формой заболевания [92, 141, 142].

С целью сокращения необоснованных случаев АТ при обострении ХОБЛ, в конце 80 гг. прошлого столетия N. Anthonisen [92] предложил использовать критерии обострения, включающие 3 основных признака: усиление одышки, изменение объёма и качества мокроты. В последующем было подтверждено, что отсутствие гнойной мокроты является предиктором небактериальной этиологии обострения и высокой вероятности спонтанного разрешения [94].

При наличии одного симптома (III тип) применение АП может быть отложено до 7–10 сут. Такая тактика доказала свою эффективность, в частности при заболеваниях ЛОР органов, а указанное время требуется для разрешения вирусной инфекции. Начало АТ обосновано исключительно при отсутствии положительной динамики на фоне полноценной неантибактериальной терапии, включающей, в частности, бронходилататоры, системные глюкокортикостероиды (30–40 мг/сут, до 10 сут), муколитики с антиоксидантным действием и, при необходимости, длительные ингаляции O₂-воздушной смесью.

Показанием к назначению АП при осмотре пациента является наличие ≥2 симптомов обострения (I и II тип) [92,127]. Следует учитывать, что только раннее назначение адекватной АТ ускоряет разрешение обострения ХОБЛ [143].

Согласно современным руководствам [109, 111, 113], адекватными, при обострении неосложнённой ХОБЛ, считаются препараты, активные против *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. Учёт локальной резистентности и факторов риска таковой – неперемное условие выбора АП.

Для «амбулаторных» пациентов предлагается использование амоксициллина, цефалоспоринов, макролидов и доксициклина [111]. Следует обратить особое внимание на отсутствие в этом списке фторхинолонов, в том числе наиболее часто используемого в практике российских врачей ципрофлоксацина (табл. 8), как не соответствующего этиологическому спектру заболевания. Показанием к применению респираторного фторхинолона является проведение АТ в предшествующие 2–3 мес, а также неэффективность ингибиторозащищённых аминопенициллинов [111].

Ранее считалось, что все препараты характеризуются одинаковой эффективностью [127]. В настоящее время достаточно оснований для пересмотра этого положения [144]. Так, в анализе С. Destache и соавт. [145], наихудшие результаты достигались при использовании амоксициллина, эритромицина и тетрациклина. Несмотря на то, что при нетяжёлой ХОБЛ клиническая эффективность амоксициллина составляет 92% [146], препарат обеспечивает минимальную длительность безмикробного интервала [147]. Незначительно лучшая ситуация наблюдается при использовании цефуроксима. В исследовании, включившем пациентов с гнойным обострением и установленной этиологией (*H. influenzae* в 27/48 случаях), неэффективность 10-дневного курса АТ цефуроксимом отмечена в 17/48 случаях [99]. Невысокую клиническую и микробиологическую эффективность, а также короткий безмикроб-

Таблица 8. Рекомендации немецкого общества Пауля Эрлиха по АТ при обострении ХОБЛ [116]

Группа пациентов (см. табл. 6)	Рекомендованные АП
I	Цефалоспорины (цефиксим, цефподоксим, цефтибутен, цефуроксим, цефетамет, лоракарбеф), ингибиторозащищённые аминопенициллины, респираторные фторхинолоны. Альтернатива: макролиды, кетолид (телитромицин), доксициклин
II	Цефалоспорины, ингибиторозащищённые аминопенициллины, респираторные фторхинолоны. Альтернатива: кетолид (телитромицин)
III	Парентеральное введение: цефалоспорины (цефиксим, цефподоксим, цефтибутен, цефетамет), ингибиторозащищённые аминопенициллины, респираторные фторхинолоны, а также ципрофлоксацин, офлоксацин, карбапенемы

ный интервал у лиц с сопутствующей патологией продемонстрировал цефуроксим и в сравнительном исследовании S. Chodosh и соавт. [148] (табл. 9). Подобные исходы вполне объяснимы, учитывая не всегда достаточную активность цефуроксима в отношении *H. influenzae* (см. табл. 2).

В целях достижения максимального эффекта от АТ, определим спектр реально действующих при обострении неосложнённой ХОБЛ препаратов. Исходя из этиологии, более чем в половине случаев представленной *Haemophilus* spp. и другими грамотрицательными бактериями, а также данных метаанализа [149], выбор очевиден. Это аминопенициллины, защищённые ингибиторами β -лактамаз [149, 150]. В этот же ряд можно поставить пероральные цефалоспорины III поколения, а при непереносимости β -лактамов – современные макролиды (например азитромицин) [126, 147].

Цефиксим при обострении ХОБЛ

Развитие фармацевтического рынка и внедрение новых препаратов на время ослабило интерес к мониторингу эффективности цефиксима при обострении ХОБЛ. Большинство связанных с препаратом работ датируется 80–90 гг. XX века. Естественно, что в те времена понятию «длительность безмикробного интервала» не уделялось столь пристального внимания. Не учитывался и факт частого выделения *H. influenzae* в группах неэффективности АТ [148, 151, 152], а также данные о высокой корреляции ($r=0,91$) между неэффективной эрадикацией возбудителя и неудачами АТ [100].

Напомним то очевидное, что определяет потенциал цефиксима. В первую очередь – это этиология заболевания и спектр активности препарата. Как на чаше весов, с одной стороны расположились чувствительные микроорганизмы: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* и, отчасти, *S. pneumoniae*. В противовесе – менее характерные для неосложнённой и нетяжёлой ХОБЛ возбудители:

устойчивые пневмококки, стафилококки, грамотрицательные неферментирующие бактерии, а также энтеробактерии, синтезирующие β -лактамазы расширенного спектра [117,153]. Вполне очевидно, куда склоняется чаша весов, особенно в условиях применения пневмококковой полисахаридной вакцины. Отсюда и первое достоинство цефиксима – активность против большинства потенциальных возбудителей обострения неосложнённой ХОБЛ, лечение которой можно проводить в амбулаторных и, в ряде случаев, в стационарных условиях.

Ранее мы отметили, что цефиксим не входит в группу препаратов с высокой антипневмококковой активностью. Возникает вопрос: насколько безопасно его применение при пневмококковой этиологии заболевания? Изучение проблемы начнём с исследований, выполненных при ВП, при которой роль *S. pneumoniae* более весома.

В открытом рандомизированном исследовании C. Salvarezza и соавт. [154], включившем 60 амбулаторных пациентов, цефиксим (0,4 г в сутки) сравнивался с рокситромицином. В группе цефиксима пневмококковая этиология была представлена в 50% (15/30) случаев. Хороший клинический эффект достигнут у 94% (28/30) пациентов, у 1 пациента он расценивался как частичный. У единственного пациента, инфицированного *P. aeruginosa*, терапия оказалась неэффективной. Рентгенологические изменения, на момент окончания терапии, сохранялись у 1 из 29 пациентов, получавшего цефиксим, и у 3 из 30 пациентов группы сравнения.

Насколько эти данные коррелируют с эффективностью препарата при пневмококковой этиологии обострения ХОБЛ? В двойном слепом исследовании (цефуроксим vs. цефиксим), выполненном при пневмококковом обострении ХОБЛ, применение цефуроксима обеспечивало более полную эрадикацию возбудителя. Это повлияло и на клиническую эффективность, составившую 94 и 71% соответственно [155]. При этом следует учитывать редкую встречаемость пневмококка при обострении ХОБЛ

Таблица 9. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ

Ссылка	Дизайн	Препараты	Клиническая эффективность	Повторные обострения	Бактериологическая эффективность	Тяжесть ХОБЛ	Этиология
J. Alvarez-Sala, 2006 [122]	Двойное слепое, многоцентровое.	Цефуроксим (CFR) 0,25 г × 2, 10 сут. vs. цефдиторен 0,2 г, 5 сут	86% vs. 83% (PPP) Оценка на 30±5 сут	Не оценивались	70% vs. 67% <i>H. influenzae</i> : 83% vs. 84%; <i>S. pneumoniae</i> : 81% vs. 92%	I и II тип обострения. ОФВ ₁ /ОФВ >50% от должного	ИТТ. 45,7% (90/169) <i>H. influenzae</i> , 14,7%; <i>S. pneumoniae</i> , 8,1%; <i>M. catarrhalis</i> , 5,1%; <i>H. parainfluenzae</i> , 26,4% – <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i> , неферментгирующие гр(–) <i>H. influenzae</i> 30,6%, <i>S. pneumoniae</i> 18,9%, <i>K. pneumoniae</i> 11,7%, <i>P. aeruginosa</i> 8,1%. 6 возбудителей устойчивы (клиническое улучшение). Треть пациентов получили ГКС
S. Grassi, 2002 [134]	Двойное слепое, многоцентровое	Прюлифлоксацин 0,6 г vs. ципрофлоксацин (CIP) 0,5 г × 2, 10 сут	85% vs. 85% (PPP)	Не оценивались	89% vs. 92% <i>H. influenzae</i> : 89% vs. 100% <i>S. pneumoniae</i> : 89% vs. 75%	I и II тип обострения. 54% и 57% пациентов с ОФВ ₁ <50% от должного	Основные возбудители <i>H. influenzae</i> и <i>S. aureus</i> ; затем <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
J. Lorenz, 1998 [81]	Двойное слепое, многоцентровое	CFX 0,4 г 5 vs. 10 сут	89% vs. 90% (PPP)	Не оценивались	69% vs. 71%	I тип обострения	Основные возбудители <i>H. influenzae</i> и <i>S. aureus</i> ; затем <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
S. Chodosh, 1998 [148]	Двойное слепое, многоцентровое. Включение при наличии микроорганизма в мокроте. Состояние здоровья оценено как «хорошее» у 56% vs. 76% пациентов (P<0,05)	CIP 0,5 г × 2 vs. CFR 0,5 г × 2, 14 сут.	93% vs. 90%	Наблюдение 36 нед. Все пациенты: 146 vs. 178 сут (P=0,37) При сопутствующей патологии: 139 vs. 108 сут	96% vs. 82% (P<0,01) на момент окончания АТ	I и II тип обострения	<i>H. influenzae</i> 25%, <i>M. catarrhalis</i> 21%; <i>S. pneumoniae</i> 10%. В гр. CFR часто персистенция <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i> . В гр. CIP эрадикация <i>S. pneumoniae</i> 9/10
M. Arthur, 1996 [83]	Многоцентровое, рандомизированное, слепое	CFX 0,4 г vs. CFR 0,25 г × 2	91% vs. 89%				<i>H. influenzae</i> 30%; <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> по 14%
D. Lieberman, 1995 [163]	45 пациентов с обострением ХОБЛ, 15 с острым бронхитом. Ср. возраст 56 лет. Высокая пропорция часто госпитализируемых пациентов	CFX 0,4 г vs. ко-амоксиклав 0,5 г × 3, 7 сут	80% vs. 70%		CFX: 9/15 бакт. обследованных – эрадикация. 12/15 vs. 6/13 – выздоровление		<i>H. influenzae</i> 31% <i>M. catarrhalis</i> и <i>S. pneumoniae</i> по 6%

Примечание: PPP (per protocol population) – пациенты, клинически обследованные на момент завершения исследования; ИТТ (intent to treat population) – пациенты, получившие как минимум 1 дозу АП; НД – нет данных; ГКС – системные глюкокортикостероиды

и принимать этот факт во внимание. То, что цефиксим является безопасным средством терапии обострений ХОБЛ, пневмококковую этиологию которой исключить невозможно, свидетельствует высокая эффективность «антисинегноного» фторхинолона – ципрофлоксацина [148, 152]. Как известно, последний по противопневмококковой активности не превосходит цефиксим. Однако это не препятствует его успешному применению при обострениях заболевания, особенно у пациентов с низкими значениями ОФВ₁.

Оценивая место цефиксима при обострении ХОБЛ, можно констатировать, что в большинстве исследований препарат демонстрирует клиническую эффективность >80–85%. Это не отличается от показателей, полученных при оценке эффективности респираторных фторхинолонов и ко-амоксиклава (см. табл. 9). На этом основании, в рекомендациях известного своим здоровым консерватизмом немецкого общества Пауля Эрлиха препарат рассматривается как средство выбора не только в группе неосложнённой, но в ряде случаев осложнённой ХОБЛ в ряду препаратов переключения при проведении ступенчатой терапии (см. табл. 8). Еще одно, потенциально важное свойство цефиксима, наличие синергизма с фторхинолонами, в частности с моксифлоксацином. В исследованиях показано, что их совместное применение характеризуется выраженным синергизмом в отношении *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Одновременный приём 2 препаратов обеспечивает снижение риска селекции резистентных штаммов. Эти выявленные в последнее время особенности явились основой для разработки комбинированного препарата – цефиксима/моксифлоксацина.

Длительность АТ при обострении ХОБЛ является темой, требующей особого рассмотрения. Известно, что короткие курсы терапии имеют ряд преимуществ перед традиционными 7–10-дневными. В первую очередь – это лучшая комплаентность пациента [88–90, 156]. Немаловажно и снижение стоимости препарата. Сокращение риска развития НР – ещё один аргумент в пользу коротких курсов АТ [81, 157]. На популяционном уровне сокращение длительности АТ, способствуя снижению

потребления АП, обеспечивает снижение уровня резистентности возбудителей.

Рекомендуемая длительность АТ обострения ХОБЛ составляет 7–10 суток [158], в большинстве современных рекомендаций вопрос длительности терапии не рассматривается [111, 113, 159, 160]. Однако можно констатировать одинаковую клиническую и бактериологическую эффективность традиционной и сокращённой до 5 суток АТ обострения неосложнённой ХОБЛ [81, 151, 157, 161]. Условием, способствующим повышению бактериологической эффективности, является наличие у препарата бактерицидных свойств. Сохранение бронхореи, кашля, симптомов бронхообструкции не являются показанием для продолжения АТ >5 суток [128, 162].

Заключение

Основные возбудители обострения неосложнённой ХОБЛ представлены, в подавляющем большинстве, чувствительными к цефиксиму микроорганизмами: *Haemophilus* spp., *M. catarrhalis*, представителями *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* и *E. coli*) и *S. pneumoniae*. Распространение устойчивых возбудителей, в первую очередь *H. influenzae* и энтеробактерий, ограничивает терапевтические возможности цефалоспоринов I–II поколения и амоксициллина. Распространение пневмококков, устойчивых к макролидам, отсутствие выраженной бактерицидной активности против *H. influenzae* делает проблематичным применение макролидов. В итоге, спектр потенциально эффективных препаратов ограничивается аминопенициллинами, защищёнными ингибиторами β -лактамаз, респираторными фторхинолонами и цефалоспоридами III поколения.

Высокая активность цефиксима в отношении возбудителей обострения неосложнённой, а при определенной этиологии и осложнённой ХОБЛ позиционирует его в ряду средств, обеспечивающих не только высокую клиническую эффективность, но и длительный безинфекционный интервал. Подтверждением тому могут стать спланированные, с учётом современных взглядов на оценку эффективности препарата, клинические исследования.

Литература

1. Faulkner R.D., Fernandez P., Lawrence G., et al. Absolute bioavailability of cefixime in man. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:700-6
2. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Lanc R.A., et al. Pharmacokinetics of cefixime in the young and elderly. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21:787-94
3. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Haynes J.D., et al. The pharmacokinetics of cefixime in the fasted and fed state. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:525-8
4. Bialer M, Wu WH, Faulkner RD, et al. In vitro protein binding interaction studies involving cefixime. *Biopharm Drug Dispos* 1988; 9:315-20

5. Barre J. [Pharmacokinetic properties of cefixime]. *Presse Med* 1989; 18:1578-1582
6. Stone J.W., Linong G, Andrews JM, et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:221-8
7. Brogden R.N, Campoli-Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38:524-50
8. Baldwin D.R, Andrews JM, Ashby JP, et al. Concentrations of cefixime in bronchial mucosa and sputum after three oral multiple dose regimens. *Thorax* 1990; 45:401-2
9. Maesen F.P, Costongs R, Davies BI. Concentrations of cefixime in bronchial mucosa and sputum. *Thorax* 1990; 45:982-3
10. Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins-a review. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl E:13-20
11. Grellet J, Couraud L, Saux MC, et al. [Pulmonary diffusion of cefixime in man]. *Presse Med* 1989; 18:1589-92
12. Liu P, Rand K.H., Obermann B., et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antibacterial activity of cefpodoxime and cefixime in in vitro kinetic models. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:120-9
13. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:229-46
14. Blumer J.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new and old antimicrobial agents for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:1070-1075; discussion 1099-1100
15. Klepser M.E, Marangos MN, Patel KB, et al. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:361-84
16. Silber D.M., Bohaychuk W., Stout M., et al. Pharmacokinetics of cefixime in young and elderly volunteers. Workshop. 15th International Congress of Chemotherapy, Jul 87. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1:18-20
17. Nakashima S., Hayakawa F., Nakashima T., et al. [Fundamental and clinical studies on cefixime in the pediatric field]. *Jpn J Antibiot* 1986; 39:1076-86
18. Craig W.A., Ebert S.C. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 74:63-70
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17 [ISBN 1-56238-625-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA. 2007
20. Fenoll A., Robledo O., Lerma M., et al. [Activity of cefpodoxime and other oral beta-lactams against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin]. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19:39-44
21. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J of Antimicrob Chemother* 2006; 58:873-7
22. Dabernat H., Delmas C., Seguy M., et al. Diversity of {beta}-Lactam Resistance-Confering Amino Acid Substitutions in Penicillin-Binding Protein 3 of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2208-18
23. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:873-7
24. Heilmann K.P, Rice CL, Miller AL, et al. Decreasing Prevalence of {beta}-Lactamase Production among Respiratory Tract Isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2561-4
25. Qin L., Watanabe H., Asoh N., et al. Short report: antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from patients with respiratory tract infections between 1987 and 2000, including beta-lactamase-negative ampicillin-resistant strains. *Epidemiol Infect* 2007; 135:665-8
26. Zhanel G.G., Palatnick L., Nichol K.A., et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1875-81
27. Sener B., Tunckanat F., Ulusoy S., et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004-2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:587-93
28. Heilmann K.P., Rice C.L., Miller A.L., et al. Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2561-4
29. Филимонова О.Ю., Грудина С.А., Сидоренко С.В., et al. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. Антибиотики и химиотерапия 2004; 49:14-20
30. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г.. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7:245-54
31. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К., et al. Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4:33-41
32. Tristram S.G., Burdach J.G.. Effect of cloned inhibitor-resistant TEM beta-lactamases on the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1151-4
33. Alou L., Gimenez M.J., Sevillano D., et al. Are beta-lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all *Haemophilus influenzae* resistance phenotypes

- from a pharmacodynamic point of view? J Antimicrob Chemother 2007; 59:652-7
34. Doern G.V., Brueggemann A.B., Pierce G., et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:292-7
35. Karlowsky J.A., Critchley I.A., Blosser-Middleton R.S., et al. Antimicrobial surveillance of *Haemophilus influenzae* in the United States during 2000-2001 leads to detection of clonal dissemination of a beta-lactamase-negative and ampicillin-resistant strain. J.Clin Microbiol 2002; 40:1063-6
36. Боронина Л.Г., Блинова С.М. Антибиотикорезистентность штаммов *H. influenzae*, выделенных в Екатеринбурге в 2000-2005 гг. у детей с инфекцией различной локализации. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2007; 9:187-92
37. Skoczynska A., Kadlubowski M., Wasko I., et al. Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland. Clin Microbiol Infect 2007; 13:377-83
38. Kim I.S., Ki C.S., Kim S., et al. Diversity of ampicillin resistance genes and antimicrobial susceptibility patterns in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Korea. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:453-60
39. Nariai A. Prevalence of beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus influenzae* type b strains obtained from children with lower respiratory tract infections. J Infect Chemother 2007; 13:396-9
40. Maruyama T., Yoshimura H., Nakamura A., et al. [The prevalence of beta-lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* in Mie Prefecture]. Kansenshogaku Zasshi 2004; 78:891-7
41. Garcia-Cobos S., Campos J., Lazaro E., et al. Ampicillin-resistant non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2564-73
42. Hasegawa K., Kobayashi R., Takada E., et al. High prevalence of type b beta-lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. J Antimicrob Chemother 2006; 57:1077-82
43. Kaczmarek F.S., Gootz T.D., Dib-Hajj F., et al. Genetic and Molecular Characterization of {beta}-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae* with Unusually High Resistance to Ampicillin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1630-9
44. Dabernat H., Seguy M., Faucon G., et al. [Epidemiology of *Haemophilus influenzae* strains collected in 2004 in France and in vitro assessment of their susceptibility to antibiotics]. Med Mal Infect 2007; 37:320-4
45. Hotomi M., Fujihara K., Billal D.S., et al. Genetic Characteristics and Clonal Dissemination of {beta}-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from the Upper Respiratory Tract of Patients in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3969-76
46. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., et al. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клин микробиол антимикроб химиотер 2006; 8:33-47
47. Working Group of Tokai Anti-biogram study g, Mitsuyama J, Yamaoka K, et al. [Sensitivity surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates for several antibiotics in Gifu prefecture (2004)]. Jpn J Antibiot 2006; 59:137-51
48. Dalhoff A., Schaper K.J., Schubert A., et al. Comparison of the Bactericidal Activities of Faropenem, Ertapenem, Amoxicillin, Cefixime, Cefuroxime, and Moxifloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sept 17-20; Chicago, IL, Madison, WI, USA: Omnipress; 2007. [Abstr. E-256]
49. Schito G.C., Georgopoulos A., Prieto J.. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. J Antimicrob Chemother 2002; 50 Suppl:7-11
50. Nakamura T., Takahashi H. [Antibacterial activity of oral cepheems against various clinically isolated strains and evaluation of efficacy based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics theory]. Jpn J Antibiot 2004; 57:465-474
51. Beekmann S.E., Heilmann K.P., Richter S.S., et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:148-56
52. Deshpande L.M., Sader H.S., Fritsche T.R., et al. Contemporary prevalence of BRO beta-lactamases in *Moraxella catarrhalis*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America, 1997 to 2004). J Clin Microbiol 2006; 44:3775-7
53. Esel D., Ay-Altintop Y., Yagmur G., et al. Evaluation of susceptibility patterns and BRO beta-lactamase types among clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*. Clin Microbiol Infect 2007; 13:1023-5
54. Hsueh P.R., Huang W.K., Shyr J.M., et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 14 oral antibiotics. J Formos Med Assoc 2004; 103:664-70
55. Borderon J.C., Bremond M., Laugier J., et al. [Effect of the administration of cefixime on aerobic fecal flora in children]. Pathol Biol (Paris) 1992; 40:440-2
56. Brittain D.C., Scully B.E., Hirose T., et al. The pharmacokinetic and bactericidal characteristics of oral cefixime. Clin Pharmacol Ther 1985; 38:590-4
57. Fuchs P.C., Jones R.N., Barry A.L., et al. In vitro evaluation of cefixime (FK027, FR17027, CL284635): spectrum against recent clinical isolates, comparative antimicrobial activity, beta-lactamase stability, and preliminary susceptibility testing criteria. Diagn Microbiol Infect Dis 1986; 5:151-62

58. Finegold S.M., Ingram-Drake L., Gee R., et al. Bowel flora changes in humans receiving cefixime (CL 284,635) or cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:443-6
59. Knapp C.C., Sierra-Madero J., Washington J.A. Antibacterial activities of cefpodoxime, cefixime, and ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1896-8
60. Knapp C.C., Washington J.A. In vitro comparison of activity of cefixime with activities of other orally administered antimicrobial agents. *Cleve Clin J Med* 1988; 55:477-82
61. Chachaty E., Bourneix C., Renard S., et al. Shedding of *Clostridium difficile*, fecal beta-lactamase activity, and gastrointestinal symptoms in 51 volunteers treated with oral cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1432-5
62. Pankuch G.A., Appelbaum P.C. Postantibiotic effect of ceftobiprole against 12 Gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3956-8
63. Odenholt I., Gustafsson I., Lowdin E. Postantibiotic and sub-MIC effects of benzylpenicillin against *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities for penicillin. *Chemotherapy* 2003; 49:287-93
64. Neuhauser M.M., Prause J.L., Danziger L.H., et al. Postantibiotic effects of ABT-773 and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3613-5
65. Andes D., Craig W.A. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2375-9
66. Towner K.J. The problem of resistance. In: Greenwood D, ed. *Antimicrobial chemotherapy*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2001; 137-44
67. Brooks B.M., Hart CA, Coleman JW. Differential effects of beta-lactams on human IFN-gamma activity. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1122-5
68. Hofbauer R., Moser D., Gmeiner B., et al. Amoxycillin/clavulanic acid combinations increase transmigration of leucocytes through endothelial cell monolayers: endothelial cells play a key role. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:465-9
69. Alou L., Aguilar L., Sevillano D., et al. Effect of opsonophagocytosis mediated by specific antibodies on the co-amoxiclav serum bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae* after administration of a single oral dose of pharmacokinetically enhanced 2000/125 mg co-amoxiclav to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:742-7
70. Casal J., Gimenez M.J., Aguilar L., et al. Beta-lactam activity against resistant pneumococcal strains is enhanced by the immune system. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 Suppl S2:83-6
71. Casal J., Aguilar L., Jado I., et al. Effects of specific antibodies against *Streptococcus pneumoniae* on pharmacodynamic parameters of beta-lactams in a mouse sepsis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1340-4
72. Yuste J., Gimenez M.J., Jado I., et al. Enhanced decrease of blood colony counts by specific anti-pneumococcal antibodies in the presence of sub-inhibitory concentrations of amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:594-595
73. Gomez-Lus M.L., Aguilar L., Martin M., et al. Intracellular and extracellular killing of a penicillin-resistant, serotype-9 strain of *Streptococcus pneumoniae* by polymorphonuclear leucocytes in the presence of sub-inhibitory concentrations of clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:142-4
74. Gomez-Lus M.L., Gimenez M.J., Prieto J., et al. Effect of polymorphonuclear neutrophils on serum bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae* after amoxicillin administration. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:40-3
75. Yasuda H., Ajiki Y., Shimoza T., et al. Therapeutic efficacy of granulocyte colony-stimulating factor alone and in combination with antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* infections in mice. *Infect Immun* 1990; 58:2502-9
76. Bergeron Y., Ouellet N., Deslauriers A.M., et al. Reduction by cefodizime of the pulmonary inflammatory response induced by heat-killed *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2527-33
77. Quenzer R.W., Pettit K.G., Arnold R.J., et al. Pharmacoeconomic analysis of selected antibiotics in lower respiratory tract infection. *Am J Manag Care* 1997; 3:1027-36
78. Iravani A., Richard G.A., Johnson D., et al. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *Am J Med* 1988; 85:17-23
79. Wu D.H. A review of the safety profile of cefixime. *Clin Ther* 1993; 15:1108-19
80. Matsunaga T., Ogino H., Asai H., et al. [A parallel comparative double blind study of cefixime with cefroxadine in the treatment of acute lacunar tonsillitis]. *Jpn J Antibiot* 1987; 40:25-54
81. Lorenz J., Steinfeld P., Drath L., et al. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Invest* 1998; 15:13-20
82. Hausen T., Weidlich G., Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection* 1995; 23 Suppl 2:S65-69
83. 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
84. Nouvet G., Benmessaoud K. Comparative study of efficacy and safety of ciprofloxacin and cefixime in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis after first-line treatment failure. French Study Group. *Drugs* 1995; 49 Suppl 2:423-425
85. Wilton L.V., Pearce G.L., Mann R.D. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:277-84

86. Theopold M., Benner U., Bauernfeind A. [Effectiveness and tolerance of cefixime in bacterial infections in the ENT area]. *Infection* 1990; 18 Suppl 3:S122-24
87. Available from URL: http://romir.ru/news/res_results/405.html
88. Pechere J.C., Hughes D., Kardas P., et al. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:245-53
89. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:531-6
90. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:897-903
91. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296-1310
92. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204
93. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J., et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2003. *Can Respir J* 2003; 10 Suppl A:11A-65A
94. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45
95. Look D.C., Chin C.L., Manzel L.J., et al. Modulation of airway inflammation by *Haemophilus influenzae* isolates associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:482-483
96. Chin C.L., Manzel L.J., Lehman E.E., et al. *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:85-91
97. Murphy T.F., Brauer A.L., Schiffmacher A.T., et al. Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:266-72
98. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M., et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57:759-64
99. White A.J., Gompertz S., Bayley D.L., et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58:680-5
100. Pechère J.C. Modelling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy. *Infect Med* 1998; 15:46-54
101. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int J Infect Dis* 2003; 7 Suppl 1:S5-12
102. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3
103. Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294:1255-9
104. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398S-401S
105. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89
106. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:164-9
107. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26
108. [Direct costs to primary care of chronic bronchitis. Analysis of a prospective study]. *Aten Primaria* 2001; 27:388-94
109. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76
110. National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Workshop report: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2007. Available at: www.goldcopd.org. Accessed March 1, 2008
111. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46
112. Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J* 2003; 10:248-58
113. Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10 Suppl B:3B-32B
114. Blasi F, Ewig S, Torres A, et al. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19:361-9
115. Alvarez F, Bouza E, Garcia-Rodriguez JA, et al. [Second consensus report on the use of antimicrobial agents in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39:274-82
116. Vogel F, Scholz H, al Nawas B, et al. [Rational use of oral antibiotics. Findings of an expert commission of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy.]. *Med Monatsschr Pharm* 2002; 25:193-204
117. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116:40-46
118. Reynolds AY. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000

119. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108:43S-52S
120. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117:380S-385S
121. Дворецкий ЛИ, Дубровская НВ, Грудинина СА и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 7
122. Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martinez-Beltran J, et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1762-7
123. van Zanten AR, Oudijk M, Nohlmans-Paulssen MK, et al. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:100-109
124. Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *Am J Med* 2001; 111 Suppl 9A:4S-12S; discussion 36S-38S
125. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, et al. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999; 180:404-9
126. Zervos M, Martinez FJ, Amsden GW, et al. Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:56-61
127. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004403
128. Roede BM, Bresser P, El Moussaoui R, et al. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:284-90
129. Sayiner A, Okyay N, Unsal I, et al. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115:1481
130. Lode H, Allewelt M, Balk S, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35:143-9
131. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 2:S177-85
132. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology* 2007; 12:81-7
133. Monso E, Garcia-Aymerich J, Soler N, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect* 2003; 131:799-804
134. Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT, et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respiration* 2002; 69:217-22
135. Anzueto A, Niederman MS, Tillotson GS. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Bronchitis Study Group. Clin Ther* 1998; 20:885-900
136. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-1505
137. Sethi S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 Suppl A:97-105
138. Diederer BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30:240-44
139. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:356-61
140. Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, et al. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:894-903
141. Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:149-55
142. Roede BM, Bindels PJ, Brouwer HJ, et al. Antibiotics and steroids for exacerbations of COPD in primary care: compliance with Dutch guidelines. *Br J Gen Pract* 2006; 56:662-5
143. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1298-303
144. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest* 2007; 132:447-55
145. Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, et al. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl A:107-13
146. Georgopoulos A, Borek M, Ridl W. Randomized, double-blind, double-dummy study comparing the efficacy and safety of amoxicillin 1 g bd with amoxicillin 500 mg tds in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:67-76

- 147.Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, et al. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60:605-612
- 148.Chodosh S, McCarty J, Farkas S, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722-29
- 149.Siempos, II, Dimopoulos G, Korbila IP, et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29:1127-37
- 150.Llor C, Naberan K, Cots JM, et al. [Risk factors for increased cost of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:175-82
- 151.Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125:953-64
- 152.Chodosh S, Schreurs A, Siami G, et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:730-8
- 153.Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-8
- 154.Salvarezza CR, Mingrone H, Fachinelli H, et al. Comparison of roxithromycin with cefixime in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl B:75-80
- 155.Zuck P, Petitpretz P, Geslin P, et al. Bacteriological eradication of *Streptococcus pneumoniae* from patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: cefuroxime axetil versus cefixime. *Int J Clin Pract* 1999; 53:437-43
- 156.Kardas P. [Patient non-compliance as a cause of treatment failure]. *Pol Merkur Lekarski* 2000; 9:732-5
- 157.Falagas ME, Avgeri SG, Matthaïou DK, et al. Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008
- 158.Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-80
- 159.Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55
- 160.Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 Suppl 1:1-232
- 161.Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:529-39
- 162.El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, et al. Short course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008
- 163.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