

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Эйдельштейн И.А.
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

In vitro активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*

Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.

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

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич
Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефподоксим, цефалоспорины, внебольничные инфекции дыхательных путей, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Алкалоид». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Алкалоид».

Внешнее финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке компании «Алкалоид».

Цель. Определить *in vitro* активность перорального цефалоспорины III поколения цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных регионах России.

Материалы и методы. В исследование включены изоляты бактериальных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, выделенные у амбулаторных и госпитализированных пациентов в различных регионах России. Всего в исследование включено 558 изолятов, в том числе 184 – *H. influenzae*, 186 – *S. pneumoniae* и 188 – *S. pyogenes*. Видовая идентификация проводилась с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Bruker Daltonics, Германия), для *S. pneumoniae* идентификация также проводилась с учетом морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α-гемолиза, отрицательной каталазной реакции, чувствительности к оптохину и положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора DrySpot (OXOID, Великобритания). Определение чувствительности включенных в исследование изолятов к цефподоксиму и препаратам сравнения проводили референтным методом микроразведений в бульоне; интерпретация результатов определения чувствительности проводилась в соответствии с рекомендациями EUCAST, v.13.0. Анализ и визуализация данных производились с помощью онлайн-платформы AMRcloud.

Результаты. Несмотря на в целом низкую частоту антибиотикорезистентности протестированных изолятов *H. influenzae*, цефподоксим, к которому были чувствительны все протестированные изоляты, превосходил по *in vitro* активности все другие пероральные антибиотики: аминопенициллины (P – 8,7%), амоксициллин/клавуланат (P – 1,1%), ко-тримоксазол (P – 31,5%), левофлоксацин (P – 3,8%), моксифлоксацин (P – 3,8%), тетрациклин (P – 11%), цефиксим (P – 2,2%), цефтибутен (P – 3,3%). Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму. Все изоляты, устойчивые к пенициллину, амоксициллину и цефтриаксону, были также устойчивы и к цефподоксиму, при этом *in vitro* активность цефподоксима была сравнима с таковой амоксициллина и цефтриаксона. По активности в отношении *S. pneumoniae* цефподоксим уступал левофлоксацину (P – 0%), моксифлоксацину (P – 0%), линезолиду (P – 0%), ванкомицину (P – 0%), эртапенему (P – 8,6%), цефтаролину (P – 2,3%), хлорамфениколу (P – 3,2%). Но все эти препараты либо недоступны в пероральной форме, либо имеют менее благоприятный профиль безопасности в сравнении с цефподоксимом. При сравнении с другими пероральными цефалоспорины III поколения цефиксимом и цефтибутеном *in vitro* активность цефподоксима в отношении *S. pneumoniae* была значительно выше исходя из значений МПК_{50/90} (цефиксим – 0,125/8 мг/л, цефтибутен – 2/≥ 128 мг/л, цефподоксим – 0,06/4 мг/л) и диапазона значений МПК (цефиксим – 0,06/≥ 128 мг/л, цефтибутен – 0,06/≥ 128 мг/л, цефподоксим – 0,03/32 мг/л). Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* не было выявлено штаммов, устойчивых к β-лактамам антибиотикам. При этом, исходя из значений МПК_{50/90} и диапазона значений МПК, *in vitro* активность цефподоксима была выше таковой цефтибутена и сопоставима с активностью цефиксима.

Выводы. Согласно результатам проведенного исследования *in vitro* активности в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, а также ввиду фармакокинетического профиля, высокой безопасности и комплаентности, цефподоксим может рассматриваться в качестве одного из вариантов стартовой пероральной терапии внебольничных бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Original Article

In vitro activity of cefpodoxime against Russian clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*

Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Mikotina A.V., Azizov I.S., Trushin I.V., Dekhnich A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Козлов Р.С. и соавт.

Contacts:

Andrey V. Dekhnic

E-mail: Andrey.Dekhnic@antibiotic.ru

Key words: cefpodoxime, cephalosporins, community-acquired respiratory tract infections, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Conflicts of interest: this article is supported by Alkaloid. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Alkaloid.

External funding source: the study was supported by Alkaloid.

Objective. To determine *in vitro* activity of oral III generation cephalosporin cefpodoxime against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with community-acquired respiratory tract infections in different regions of the Russian Federation.

Materials and methods. The study included isolates of bacterial pathogens of community-acquired respiratory tract infections isolated from outpatients and hospitalized patients in different regions of the Russian Federation. A total of 558 isolates were included in the study, including 184 isolates of *H. influenzae*, 186 isolates of *S. pneumoniae* and 188 isolates of *S. pyogenes*. Species identification was performed using the MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics, Germany), for *S. pneumoniae* identification was also performed taking into account the morphology of colonies on blood agar, the presence of α -hemolysis, negative catalase reaction, sensitivity to optochin and positive results of latex-agglutination using DrySpot kit (OXOID, UK). Antimicrobial susceptibility to cefpodoxime and comparative antimicrobials was determined using broth microdilution method; interpretation of susceptibility testing results was performed in accordance with the recommendations of EUCAST, v.13.0. Data analysis and visualization were performed using the online platform AMRcloud. **Results.** Despite the generally low incidence of antibiotic resistance in the tested *H. influenzae* isolates, cefpodoxime, to which all tested isolates were susceptible, was superior to all other oral antibiotics in terms of *in vitro* activity: aminopenicillins (R – 8.7%), amoxicillin/clavulanate (R – 1.1%), co-trimoxazole (R – 31.5%), levofloxacin (R – 3.8%), moxifloxacin (R – 3.8%), tetracycline (R – 11%), cefixime (R – 2.2%), ceftibuten (R – 3.3%).

Among the studied *S. pneumoniae* isolates, 81.7% were susceptible to cefpodoxime. All isolates resistant to penicillin, amoxicillin and ceftriaxone were also resistant to cefpodoxime. Cefpodoxime was inferior to levofloxacin (R – 0%), moxifloxacin (R – 0%), linezolid (R – 0%), vancomycin (R – 0%), ertapenem (R – 8.6%), ceftaroline (R – 2.3%), and chloramphenicol (R – 3.2%) in terms of *in vitro* activity against *S. pneumoniae*. However, all these drugs are either not available in oral form or have a less favorable safety profile compared to cefpodoxime. When compared with other III generation oral cephalosporins cefixime and ceftibuten, the activity of cefpodoxime against *S. pneumoniae* was significantly higher based on MIC_{50/90} values (cefixime – 0.125/8 mg/l, ceftibuten – 2/≥ 128 mg/l, cefpodoxime – 0.06/4 mg/l) and MICs range (cefixime – 0.06/≥ 128 mg/l, ceftibuten – 0.06/≥ 128 mg/l, cefpodoxime – 0.03/32 mg/l).

No strains resistant to β -lactam antibiotics were detected among the tested *S. pyogenes* isolates. Based on the MIC_{50/90} values and the range of MIC values, the *in vitro* activity of cefpodoxime was higher than that of ceftibuten and comparable to that of cefixime.

Conclusions. According to the results of our study, as well as in view of its pharmacokinetic profile, high safety and compliance, cefpodoxime can be considered as one of the options for oral therapy of community-acquired bacterial upper and lower respiratory tract infections.

Введение

Перечень антимикробных препаратов, сохраняющих приемлемую *in vitro* активность в отношении «типичных» внебольничных респираторных патогенов относительно лимитирован, причем к любому из клинически используемых сегодня антибиотиков возможно развитие устойчивости [1–5].

Проблема устойчивости к антимикробным препаратам «типичных» внебольничных респираторных патогенов актуальна и для России. Так, в 2014–2017 гг. устойчивость *Streptococcus pneumoniae* составила для ампициллина (амоксциллина) 14,3%, для цефтриаксона – 5,4%, для эритромицина – 24,3%, для клиндамицина – 14,1%, для моксифлоксацина и левофлоксацина – 0,4% [6]. Среди респираторных изолятов *Haemophilus influenzae*, выделенных в 2014–2017 гг. устойчивость к амоксициллину/клавуланату составляла 3,3%, к цефтибудену – 2,7%, к цефиксиму – 3,3%, к левофлоксацину – 5,4% [7]. При отсутствии устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, 12,1% штаммов *Streptococcus pyogenes* в 2014–2017 гг. были устойчивы к макролидам (эритромицину), 2,4% – к клиндамицину, 0,8% – к левофлоксацину, 17,2% – к тетрациклину [8].

Несмотря на то, что цефалоспорины в настоящее время отводится роль альтернативных препаратов при пероральной терапии внебольничных респираторных

инфекций, потенциально высокая эффективность и безопасность делает их привлекательной терапевтической опцией. Цефподоксим входит в топ-5 препаратов, на долю которых приходится 90% потребления всех цефалоспоринов, населением в странах Европейского союза/Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ) по данным 2017 г. [9].

Цефподоксим является пероральным цефалоспорином III поколения с широким спектром активности в отношении грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Одной из сфер применения цефподоксима являются бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Исходя из этиологии внебольничных респираторных инфекций, цефподоксим потенциально является одним из пероральных антибиотиков с наиболее сбалансированным спектром активности в отношении типичных бактериальных возбудителей данной группы инфекций.

Крупные исследования *in vitro* активности цефподоксима в мире проводились достаточно давно. Так, в многоцентровом исследовании в США, включавшем 4490 изолятов *S. pneumoniae*, в отношении пенициллиночувствительных штаммов (n = 2849) цефподоксим проявлял такую же активность, как амоксициллин и цефуросим [10]. Похожие результаты были получены в европей-

ском исследовании (Италия, Испания, Австрия), где цефподоксим был более активен, чем цефаклор и цефтибутен, против штаммов *S. pneumoniae*, особенно со сниженной чувствительностью к пенициллину; кроме того, в данном исследовании цефподоксим оказался активнее цефаклора и цефуросима в отношении гемофильной палочки [11].

Сведения по *in vitro* активности цефподоксима в отношении российских изолятов возбудителей респираторных инфекций крайне ограничены. В связи с ростом антибиотикорезистентности, для оценки перспективности применения цефподоксима в России недостаточно сведений о его природной активности и данных ранее проведенных клинических и *in vitro* исследований. Необходима сравнительная оценка чувствительности актуальной коллекции возбудителей внебольничных респираторных инфекций к цефподоксиму и другим антимикробным препаратам, имеющим ту же нишу клинического применения.

Цель исследования – изучить *in vitro* активность перорального цефалоспорина III поколения цефподоксима в отношении клинических изолятов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных регионах России.

Материалы и методы

В исследование включены изоляты бактериальных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, выделенные у амбулаторных и госпитализированных пациентов в различных регионах России. Всего в исследование включено 558 изолятов, в том числе 184 – *H. influenzae*, 186 – *S. pneumoniae* и 188 – *S. pyogenes*.

Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводилось в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования в рамках стандартной процедуры бактериологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с инфекциями различной локализации. Все изоляты должны были соответствовать клинико-лабораторным критериям этиологической значимости, т.е. быть выделены у пациентов с симптомами инфекции из соответствующего клинического материала. Транспортировка изолятов в центральную лабораторию (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России) осуществлялась на модифицированной среде Дорсэ [12].

В центральной лаборатории проводилась оценка соответствия присланных изолятов критериям включения. Для всех штаммов, соответствующих клинико-лабораторным критериям этиологической значимости, проводилась реидентификация с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Германия), для *S. pneumoniae* идентификация проводилась с учетом морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α -гемолиза, отрицательной каталазной реакции, чувствительности к оптохину

(Оптохин/ Optochin Discs, OXOID, Великобритания) и положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора DrySpot для диагностики *Streptococcus pneumoniae*/Pneumo (OXOID, Великобритания). До момента определения чувствительности к антимикробным препаратам все изоляты хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C . Определение чувствительности включенных в исследование изолятов к цефподоксиму и препаратам сравнения проводили референтным методом микроразведений в бульоне [13]; интерпретация результатов определения чувствительности проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST, v.13.0) [14].

Для контроля качества определения чувствительности параллельно с исследуемыми изолятами тестировались международные контрольные штаммы: при тестировании *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* – штамм *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, при тестировании *H. influenzae* – штамм *Haemophilus influenzae* ATCC 49766.

Полученные результаты вносились в электронном виде в компьютерную базу данных M-lab (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России) методом двойного ввода. Определялась доля чувствительных, чувствительных при увеличенной экспозиции и резистентных изолятов, значения МПК₅₀, МПК₉₀, диапазон МПК, минимальные и максимальные значения МПК для каждой комбинации микроорганизм/антибиотик. Анализ и визуализация данных производились с помощью онлайн-платформы AMRcloud (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России) [15].

Результаты

Всего в исследование включено 558 изолятов, в том числе 184 *H. influenzae*, 186 *S. pneumoniae* и 188 *S. pyogenes*. Изоляты были выделены от пациентов в возрасте от 0 до 84 лет, из которых 255 были женского пола (45,7%), 303 – мужского пола (54,3%).

Большинство изолятов *H. influenzae* были выделены из мокроты (59,8%), лаважной жидкости (13,0%) и аспирата из синусов (13,0%). Для изолятов *S. pneumoniae* распределение клинического материала было следующим: лаважная жидкость – 35,5%, мокрота – 32,3%, отделяемое из среднего уха – 28,9%, аспират из синуса – 2,2%, кровь – 1,1%. Подавляющее большинство изолятов *S. pyogenes* было получено из назофарингеальных мазков (95,8%), небольшое количество изолятов было выделено из аспирата синусов (2,1%) и отделяемого из среднего уха (2,1%).

Результаты определения чувствительности *Haemophilus influenzae*

Все исследованные изоляты *H. influenzae* были чувствительны к цефподоксиму (Таблица 1) с МПК_{50/90}

Таблица 1. Результаты определения чувствительности включенных в исследование штаммов *H. influenzae* (n = 184)

Антибиотики	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч*	У*	Р*	50%	90%
Азитромицин [ECOFF]**	100	0	0	0,25	1
Амоксициллин	0	91,3	8,7	0,125	0,5
Амоксициллин/клавуланат (перорально)	0	98,9	1,1	0,25	0,5
Кларитромицин [ECOFF]**	100	0	0	2	8
Ко-тримоксазол	66,3	2,2	31,5	0,25	16
Левифлоксацин	96,2	0	3,8	0,016	0,03
Моксифлоксацин	96,2	0	3,8	0,016	0,06
Тетрациклин	98,9	0	1,1	0,25	0,5
Цефиксим	97,8	0	2,2	0,016	0,03
Цефотаксим	97,8	0	2,2	0,008	0,016
Цефподоксим	100	0	0	0,016	0,03
Цефтаролин	97,8	0	2,2	0,008	0,016
Цефтибутен	96,7	0	3,3	0,016	0,125
Ципрофлоксацин	96,2	0	3,8	0,008	0,016
Хлорамфеникол	98,9	0	1,1	0,5	0,5

* Ч – чувствительность, У – чувствительность при увеличенной экспозиции, Р – резистентность.

** Современные критерии интерпретации отсутствуют, поэтому использовались эпидемиологические точки отсечения [14].

0,016 мг/л и 0,03 мг/л. В том числе к цефподоксиму были чувствительны изоляты, устойчивые к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату (8,7% и 1,1% от всех изолятов соответственно), к цефиксиму и цефотаксиму (2,2% от всех изолятов), к цефтибутену (3,3% от всех изолятов).

Диапазон значений МПК цефподоксима в отношении *H. influenzae* составил 0,008–0,125 мг/л (Рисунок 1). При этом для других пероральных β-лактамов диапазон значений МПК составил: амоксициллин – 0,03–128 мг/л, амоксициллин/клавуланат – 0,03–32 мг/л, цефиксим – 0,008–2 мг/л, цефтибутен – 0,016–8 мг/л.

Результаты определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae*

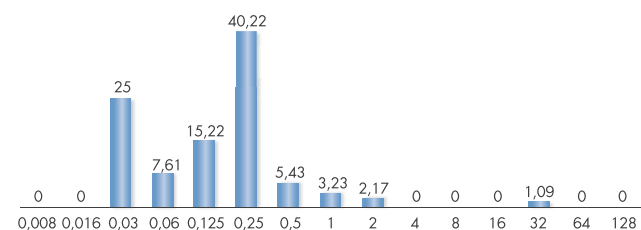
Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму (Таблица 2) с МПК_{50/90} 0,06/4 мг/л. В целом, по чувствительности к нему пневмококков цефподоксим был сопоставим с амоксициллином и цефтриаксоном. Все изоляты, устойчивые к пенициллину и амоксициллину, были также устойчивы и к цефподоксиму.

При сравнении с другими пероральными цефалоспоридами III поколения цефиксимом и цефтибутеном (цифры по чувствительности не указаны ввиду отсутствия критериев интерпретации результатов определения чувствительности) *in vitro* активность цефподоксима была выше (Рисунок 2), исходя из значений МПК_{50/90} (цефиксим – 0,125/8 мг/л, цефтибутен – 2/≥ 128 мг/л, цефподоксим – 0,06/4 мг/л) и диапазона значений МПК (цефиксим – 0,06/≥ 128 мг/л, цефтибутен – 0,06/≥ 128 мг/л, цефподоксим – 0,03/32 мг/л).

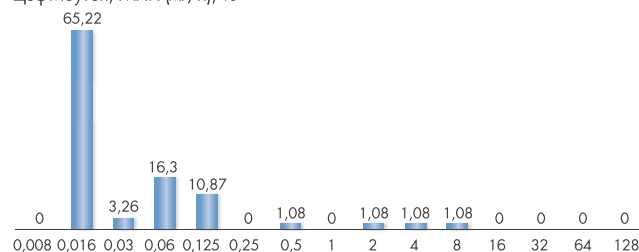
Результаты определения чувствительности *Streptococcus pyogenes*

Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* не было выявлено штаммов, устойчивых к β-лактамным антибиотикам. Исходя из значений МПК_{50/90} (Таблица 3) и диапазона значений МПК 0,016/0,125 мг/л (Рисунок 3), *in vitro* активность цефподоксима была выше

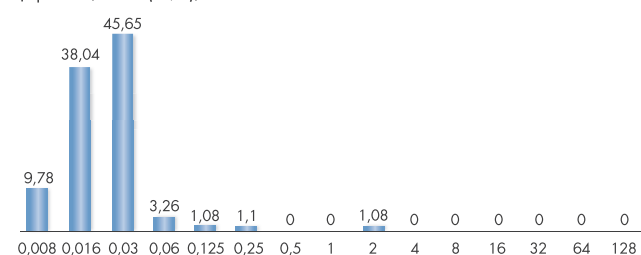
Амоксициллин/клавуланат, МПК (мг/л), %



Цефтибутен, МПК (мг/л), %



Цефиксим, МПК (мг/л), %



Цефподоксим, МПК (мг/л), %

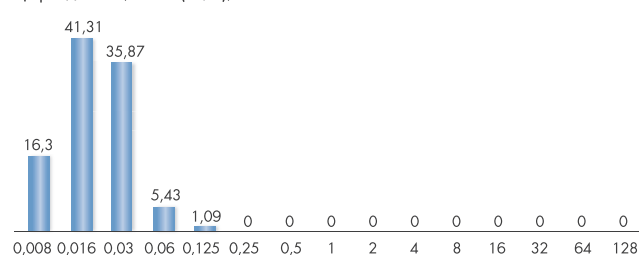


Рисунок 1. Распределение значений МПК цефподоксима и других пероральных β-лактамов для изолятов *H. influenzae*

Козлов Р.С. и соавт.

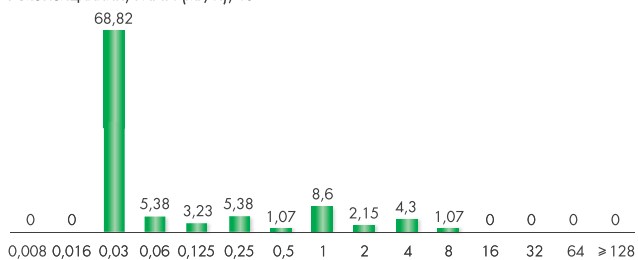
Таблица 2. Результаты определения чувствительности включенных в исследование штаммов *S. pneumoniae* (n = 186)

Антибиотики	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч*	У*	Р*	50%	90%
Амоксициллин	83,9	8,6	7,5	0,03	1
Азитромицин	72,0	0	28,0	0,06	128
Бензилпенициллин	69,9	22,6	7,5	0,03	2
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,25
Кларитромицин	75,3	0	24,7	0,03	128
Клиндамицин	84,8	0	15,2	0,03	64
Ко-тримоксазол	72,0	9,7	18,3	0,5	4
Левифлоксацин	0	100	0	0,5	1
Линезолид	100	0	0	0,5	1
Моксифлоксацин	100	0	0	0,06	0,125
Тетрациклин	64,5	0	35,5	0,125	32
Цефиксим**	-	-	-	0,125	8
Цефподоксим	81,7	0	18,3	0,06	4
Цефтаролин	97,7	0	2,3	0,008	0,125
Цефтибутен**	-	-	-	2	≥ 128
Цефтриаксон	82,9	10,7	6,4	0,016	1
Хлорамфеникол	96,8	0	3,2	1	2
Эртапенем	91,4	0	8,6	0,016	0,5
Эритромицин	78,5	0	21,5	0,03	2

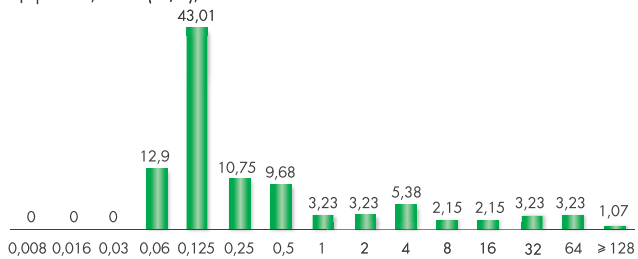
* Ч – чувствительность, У – чувствительность при увеличенной экспозиции, Р – резистентность.

** Современные критерии интерпретации отсутствуют.

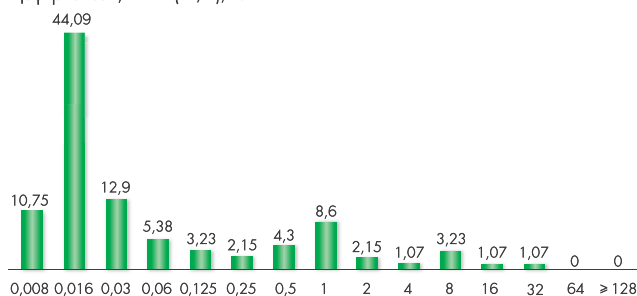
Амоксициллин, МПК (мг/л), %



Цефиксим, МПК (мг/л), %



Цефтриаксон, МПК (мг/л), %



таковой других протестированных пероральных цефалоспоринов III поколения.

Обсуждение

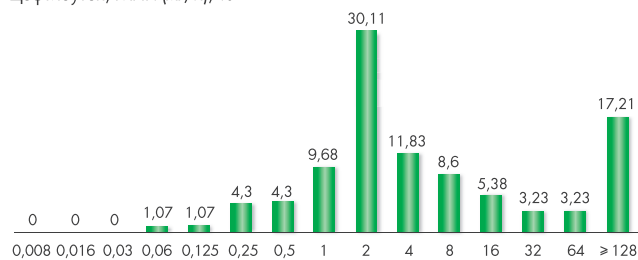
Проведенное исследование было направлено на сравнительную оценку *in vitro* антимикробной активности перорального цефалоспоринов III поколения цефподоксима с другими клинически доступными антимикробными препаратами для системного применения.

По результатам исследования цефподоксим демонстрирует высокую *in vitro* активность в отношении основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций – *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*.

Несмотря на в целом низкую частоту антибиотикорезистентности протестированных изолятов *H. influenzae* к большинству антимикробных препаратов, цефподоксим, к которому были чувствительны все протестированные изоляты, превосходил по *in vitro* активности все другие пероральные антибиотики (азитромицин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, ко-тримоксазол, левифлоксацин, моксифлоксацин, цефтибутен, тетрациклин).

Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму. В целом, по чув-

Цефтибутен, МПК (мг/л), %



Цефподоксим, МПК (мг/л), %

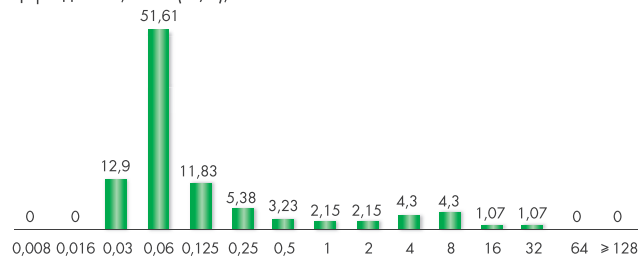


Рисунок 2. Распределение значений МПК цефподоксима, других пероральных бета-лактамов и цефтриаксона для изолятов *S. pneumoniae*

Таблица 3. Результаты определения чувствительности включенных в исследование штаммов *S. pyogenes* (n = 188)

Антибиотики	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч*	У*	Р*	50%	90%
Азитромицин	97,9	0	2,1	0,06	0,06
Амоксициллин**	-	-	-	0,016	0,016
Бензилпенициллин	100	0	0	0,016	0,016
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,25
Кларитромицин	100	0	0	0,06	0,06
Клиндамицин	100	0	0	0,06	0,06
Ко-тримоксазол	100	0	0	0,25	0,5
Левифлоксацин	0	96,8	3,2	1	1
Линезолид	100	0	0	1	2
Моксифлоксацин	100	0	0	0,25	0,25
Тетрациклин	85,1	0	14,9	0,125	16
Хлорамфеникол**	-	-	-	2	2
Цефиксим**	-	-	-	0,06	0,125
Цефподоксим**	-	-	-	0,03	0,03
Цефтаролин**	-	-	-	0,004	0,008
Цефтибутен**	-	-	-	0,5	0,5
Цефтриаксон**	-	-	-	0,03	0,03
Эритромицин	100	0	0	0,06	0,06

* Ч – чувствительность, У – чувствительность при увеличенной экспозиции, Р – резистентность.

** Современные критерии интерпретации отсутствуют.

ствительности к нему пневмококков цефподоксим был сопоставим с амоксициллином и цефтриаксоном. Все изоляты, устойчивые к пенициллину, амоксициллину и цефтриаксону, были также устойчивы и к цефподоксиму. По активности в отношении *S. pneumoniae* цефподоксим уступал респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину), линезолиду, ванкомицину,

эртапенему, цефтаролину, хлорамфениколу. Но все эти препараты либо недоступны в пероральной форме, либо имеют менее благоприятный профиль безопасности в сравнении с цефподоксимом. При сравнении же с другими протестированными пероральными цефалоспоридами III поколения (для которых отсутствуют критерии интерпретации результатов определения чувствительности ввиду их низкой антипневмококковой активности) *in vitro* активность цефподоксима была значительно выше исходя из значений МПК_{50/90}.

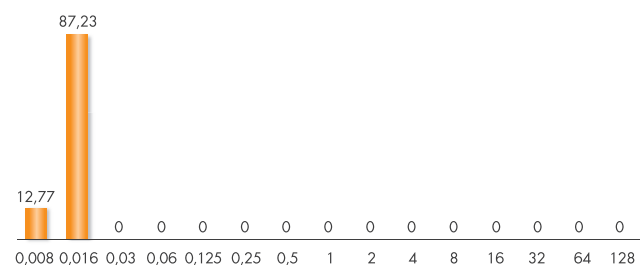
Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* не было выявлено штаммов, устойчивых к β-лактамам антибиотикам. При этом, исходя из значений МПК_{50/90} и диапазона значений МПК, *in vitro* активность цефподоксима была выше таковой цефтибутена и сопоставима с активностью цефиксима.

Заключение

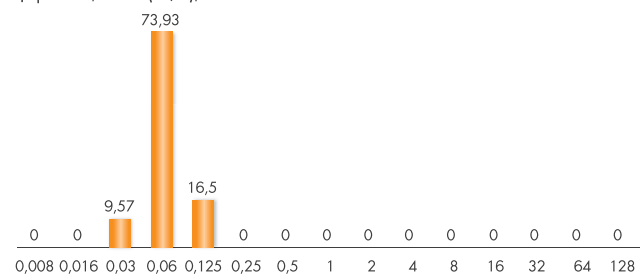
Согласно результатам проведенного исследования *in vitro* активности в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, а также ввиду фармакокинетического профиля, высокой безопасности и комплаентности, цефподоксим может рассматриваться в качестве одного из вариантов пероральной терапии внебольничных бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

На момент выхода данной публикации единственным препаратом цефподоксима проксетила, представленным на фармацевтическом рынке России, по данным системы мониторинга розничного аудита IQVIA за 2022–2023 гг. (по состоянию на 23.11.2023), является препарат «Доксеф».

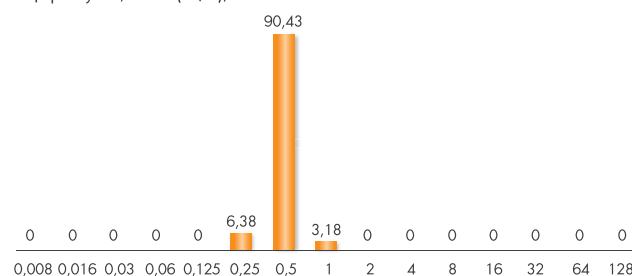
Амоксициллин, МПК (мг/л), %



Цефиксим, МПК (мг/л), %



Цефтибутен, МПК (мг/л), %



Цефподоксим, МПК (мг/л), %

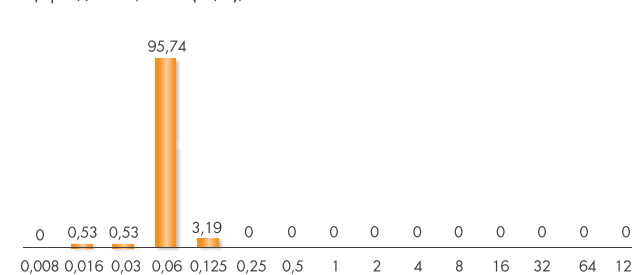


Рисунок 3. Распределение значений МПК цефподоксима и других пероральных β-лактамов для изолятов *S. pyogenes*

Козлов Р.С. и соавт.

Литература

- Chien Y.C., Lee Y.L., Liu P.Y., Lu M.C., Shao P.L., Lu P.L., et al. National surveillance of antimicrobial susceptibilities to dalbavancin, telavancin, tedizolid, eravacycline, omadacycline and other comparator antibiotics and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in adults: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) programme in 2017-2020. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;26:308-316. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.07.005
- Tanaka E., Hara N., Wajima T., Ochiai S., Seyama S., Shirai A. Emergence of *Haemophilus influenzae* with low susceptibility to quinolones and persistence in tosusfloxacine treatment. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;18:104-108. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.01.017
- Ekinci E., Willen L., Ruiz J.P.R., Maertens K., Van Heirstraeten L., Serrano G., et al. *Haemophilus influenzae* carriage and antibiotic resistance profile in Belgian infants over a three-year period (2016-2018). *Front Microbiol.* 2023;14:1160073. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1160073
- Kawaguchiya M., Urushibara N., Aung M.S., Ito M., Takahashi A., Habadera S., Kobayashi N. High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan. *J Infect Public Health.* 2020;13(8):1094-1100. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.04.012
- Liñares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x
- Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I., et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2019;21(3):230-237. Russian. (Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2019;21(3):230-237.) DOI: 10.36488/смас.2019.3.230-237
- Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Chagaryan A.N., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., Arkhipenko M.V., et al. Antimicrobial resistance of clinical *Haemophilus influenzae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2019;21(4):317-323. Russian. (Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Архипенко М.В. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2019;21(4):317-323.) DOI: 10.36488/смас.2019.4.317-323
- Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Chagaryan A.N., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., Andreev V.A., et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pyogenes* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2020;22(1):40-45. Russian. (Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2020;22(1):40-45.) DOI: 10.36488/смас.2020.1.40-45
- Lin X., Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106:8007-8020. DOI: 10.1007/s00253-022-12272-8
- Mason Jr. E.O., Lamberth L.B., Kershaw N.L., Prosser B.L., Zoe A., Ambrose P.G. *Streptococcus pneumoniae* in the USA: *in vitro* susceptibility and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(5):623-631. DOI: 10.1093/jac/45.5.623
- 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. 1):7-11. DOI: 10.1093/jac/dkf802
- Handbook of microbiological media. By Roland M. Atlas. – 2nd ed.: CRS Press; 1997. 1946 p.
- ISO 20776-1:2020 Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases (ISO 20776-1:2019, including Corrected version 2019-12).
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver.13.1, 2023. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf. Accessed January 2024.
- Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):84-90.)