

Цефиксим при инфекциях дыхательных путей в амбулаторной клинической практике

Козлов Р.С., д.м.н., профессор

Голуб А.В., к.м.н.

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В статье рассмотрены актуальные вопросы применения цефиксима – перорального цефалоспорины III поколения в амбулаторной клинической практике с точки зрения принципов рациональной антимикробной терапии, национальных сведений о чувствительности возбудителей и доказательных данных, полученных в качественных клинических исследованиях.

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

Use of Cefixime in the Treatment of Respiratory Tract Infections in Outpatient Settings

MD, DSc, professor Kozlov R.S., MD, PhD Golub A.V.

Smolensk State Medical University

This paper reviews the use of cefixime, an oral third-generation cephalosporin, in outpatient settings based on the principles of rational antimicrobial therapy, national data on antimicrobial resistance, and evidence-based data obtained from well-designed clinical studies.

Keywords: respiratory tract infections, exacerbation of COPD, cefixime.

Вопросы рационального использования антибиотиков являются сегодня краеугольным камнем антибактериальной терапии (АБТ) инфекционных заболеваний, что связано, прежде всего, с глобальной тенденцией роста устойчивости возбудителей и риском неэффективности назначаемых препаратов. Согласно основному принципу – этиологической направленности АБТ – назначаемый препарат должен обладать высокой активностью в отношении основных возбудителей данного заболевания с минимальным риском селективного давления на другие микроорганизмы. Последнее условие является важным и для уменьшения последствий т.н. «параллельного ущерба», суть которого заключается в селекции резистентности возбудителей, не являющихся целью терапии, а также селекции устойчивости к другим (не используемым в настоящий момент) антимикробным препаратам (АМП) [1, 2].

Цефалоспорины (ЦС) являются одним из основных и жизненно важных классов современных АМП, широкое применение которых обусловлено подходящей активностью при различных инфекциях и хорошим профилем безопасности, присущим всем бета-лактамам. К отличительным особенностям III поколения ЦС относят их более высокую активность по отношению к широкому кругу грамотрицательных возбудителей, связанную с устойчивостью к действию некоторых, вырабатываемых ими бета-лактамаз. На этом фоне ЦС III уступают ранним поколениям только в плане активности по отношению к некоторым грамположительным возбудителям, например – золотистому стафилококку (имеющему превалирующее

значение при инфекциях кожи и мягких тканей) на фоне высокой активности в отношении пенициллиночувствительных штаммов *Streptococcus pneumoniae* как основного бактериального возбудителя инфекций дыхательных путей (ИДП).

Широкий антимикробный спектр ЦС III определяет и показания к их применению, наиважнейшими из которых являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей (вызванные в т.ч. пенициллиночувствительными *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Как известно, основным экономическим преимуществом и важным условием комплаентности терапии в амбулаторных условиях является возможность перорального приема препарата с как можно более редким интервалом дозирования. В этом свете национальная практика использования ЦС III была обеднена по объективным причинам изначально небогатого выбора и доступности препаратов.

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

Инфекции дыхательных путей и эпидемиология устойчивости их возбудителей к антибиотикам

Высокая социальная значимость респираторных инфекций, обусловленная их повсеместной распространенностью, частотой и тяжестью предъявляет высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при риносинусите, внебольничной пневмонии и инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционной патологии дыхательных путей, спектр возбудителей последних имеет определенные различия и особенности, исключающие возможность обобщенного подхода к вопросу выбора АБТ.

Принимая во внимание риски хронизации и нередкою возможность развития серьезных осложнений острого риносинусита, особенно актуальным становится вопрос об адекватной стартовой терапии данного заболевания [3]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам в многоцентровом исследовании SSSR, к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *S. pneumoniae* и *H. influenzae* частота выделения которых из максиллярного синуса у взрослых

пациентов составила 47,0 и 23,8% соответственно (суммарно – 70,8%). При этом ассоциации данных возбудителей были выделены еще в 6,9% случаев [4].

Наибольшей активностью по отношению к данным возбудителям, наряду с ингибиторозащищенными пенициллинами (ИЗП), современными макролидами и респираторными фторхинолонами, обладали и ЦС III (100 и 98,5% для пневмококка и гемофилл соответственно). На этом фоне *S. pneumoniae* продемонстрировал резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу на уровне 28,2 и 41,6%, а устойчивость *H. influenzae* к амоксициллину (вследствие возможной продукции микроорганизмом бета-лактамаз) и ко-тримоксазолу составила 9,0 и 25,4% соответственно.

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции, а также атмосферные загрязнители, однако причины примерно 20–30% случаев обострений установить не удается. Среди бактерий при инфекционном обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких больных могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 1). Именно поэтому выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии инфекционного обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, в т.ч. степени тяжести и рисков неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, предшест-

Таблица 1. Вероятные возбудители инфекционного обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и рекомендации выбора АМП

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

PRSP – пенициллин-резистентные *S. pneumoniae*

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

**Предикторы инфекции *P. aeruginosa*:

- частые курсы антибиотиков (> 4 за последний год);
- ОФВ₁ $< 30\%$;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы системных ГКС (> 10 мг преднизолона в последние 2 недели);
- бронхоэктазы.

вующие частые обострения, сопутствующие заболевания и предшествующая антибактериальная терапия).

Важнейшим обоснованием использования ЦС III при ИДП в России являются данные, полученные нами в крупномасштабном исследовании «ПеГАС», проведенном в 1999–2013 гг. в различных регионах России и некоторых странах постсоветского пространства. За указанный период времени было выделено 2878 штаммов пневмококков – возбудителей пневмонии, острого среднего отита и риносинусита, обострения ХОБЛ, бактериемии и др. Чувствительность самого частого возбудителя ИДП к ЦС III при этом оказалась достаточно высока и составила 91,9–99,0% [5, 6].

Наши данные, касающиеся второго по частоте (но не по значимости, т.к. продукция бета-лактамаз является фактором, ограничивающим выбор АМП) возбудителя ИДП – гемофильной палочки доступны за период с 2004 по 2013 гг. когда был выделен 801 штамм возбудителя. Чувствительность *H. influenzae* к ЦС III тогда составила 100% [6, 7].

Тем не менее, только результаты качественных клинических исследований эффективности и безопасности АМП являются окончательными аргументами для дальнейших рекомендаций выбора препарата при той или иной инфекции. Так, по данным зарубежных исследователей клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима при остром риносинусите у взрослых достаточно высока и составляет от 84 до 90% [8, 9]. В недавних отечественных исследованиях была продемонстрирована высокая клиническая эффективность цефиксима у пациентов с острым риносинуситом и острым средним отитом, составлявшая, по разным данным от 86,7 до 96,4% [10, 11]. Сегодня также существует не лишнее оснований мнение, что с широким использованием конъюгированной пневмококковой вакцины именно бета-лактамазо-

продуцирующие гемофилы и моракселлы могут играть ведущую роль в возникновении инфекций дыхательных путей в связи с чем возрастает и значимость пероральных ЦС III в их этиотропной терапии [12].

АБТ инфекционных обострений ХОБЛ является предметом непрекращающихся исследований и дискуссий, что обусловлено объективными сложностями разнообразной этиологии и не до конца изученного патогенеза заболевания. В целом, согласно данным исследований, клиническая эффективность цефиксима при данной патологии превышает 80–85%, а полугодовой безрецидивный период достигается у 81% пациентов, что является достаточно хорошим показателем [13, 14, 15, 16].

Заключение

Неоднородность структуры и особенности чувствительности возбудителей ИДП определяют сегодня одну из ниш применения пероральных ЦС III вообще (и цефиксима в частности) в амбулаторной клинической практике.

Текущая эпидемиология чувствительности внебольничных респираторных бактериальных возбудителей к цефиксиму закономерно влечет и высокую клиническую эффективность препарата в т.ч. и при относительно «проблемных» видах ИДП (инфекционное обострение ХОБЛ), что было продемонстрировано в ходе качественных клинических исследований и нашло отражение в соответствующих национальных клинических рекомендациях [17]. Дополнительно принимая во внимание немаловажные аспекты экономической выгоды пероральной АБТ и преимущества комплаентности режима однократного приема, выбор цефиксима следует признать сегодня примером рационального подхода к АБТ пациентов с ИДП в амбулаторных условиях [18, 19].



Литература

1. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2010; 12:284-94.
2. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2011; 13:322-34.
3. Anon J.V., Jacobs M.R., Poole M.D., et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(Suppl. 1): 1-45.
4. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2005; 7:337-49.
5. Козлов Р.С., Сивая О.В., О.И. Кречикова и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2010; 12:329-41.
6. Научный отчет о многоцентровом исследовании антимикробной резистентности клинических штаммов пневмококков, гемофил и группы А стрептококков (ПеГАС-IV). Смоленск, 2014.
7. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2014; 16:57-69.
8. Gehanno P., Voucot I., Berche P., et al. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis. *Drugs* 1991; 42 (Suppl. 4):19-24.
9. Matthews B.L., Kohut R.I., Edelstein D., et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J* 1993; 86:329-33.
10. Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Эффективность препарата Супракс в лечении больных различными формами синуситов. *Фарматека* 2003; 13:71-3.
11. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С. и др. Эффективность цефиксима (Супракс) у больных с острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита. *Вестник оториноларингологии* 2008; 6:55-8.
12. Hedrick J.A. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:15-21.
13. Lorenz J., Steinfeld P., Drath L., et al. Efficacy and tolerability of 5- vs 10-day cefixime therapy in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Drug Invest* 1998; 15:13-20.
14. 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.
15. 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.
16. Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой ХОБЛ и влияние на развитие рецидивов заболевания. *Лечащий врач* 2011; 1:86-90.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. 2014 г. Available at ULR: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
18. Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. *Фармацевтический вестник* 2007. Available at ULR: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/4036.html#VF-TEmdih05>
19. 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.

Инъекционная эффективность в таблетках*

при респираторных
инфекциях



astellas
№1 в назначениях
антибиотиков¹

Супракс® Солютаб®

цефиксим

Эффективен у 9 из 10 пациентов
при респираторных инфекциях²

100% активность в отношении
*H. influenzae*³

Надежный эффект, длительная
ремиссия при ХОБЛ⁴

* Яковлев С.В., Давыдов Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначению врачом антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвеит Комком», и действительна по состоянию на апрель 2015 года.
2. Hausen T, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*. 1995; 23 (Suppl 2): 565-9.
3. Fenoli A, Robledo O, Lerma M. Activity of cefprozime and other oral beta-lactams against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin. *Rev Esp Quimioter*. 2006 Mar; 19 (1): 39-44. Jensen WJ, Verei A, Betsina M. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct; 58 (4): 873-7.
4. Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое, проспективное, неравновесное исследование. *Лечащий врач*. 2011, №1, С. 86-90.



Рег. № ЛСР-005965/10 от 25.06.2010

реклама

Информация для специалистов здравоохранения

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ