

Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности

д.м.н. Б.С. Белов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

В современной клинической практике антибиотики–цефалоспорины (ЦС) по–прежнему являются одной из наиболее востребованных групп препаратов благодаря своей высокой эффективности и низкой токсичности. Большинство ЦС – это препараты для парентерального применения с целью лечения различных инфекций в стационаре. На сегодняшний день в зависимости от спектра антимикробной активности выделяют 5 поколений парентеральных ЦС. Несколько препаратов этой группы назначаются *per os* с целью лечения инфекций легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике. В отличие от европейских стран в РФ пероральные ЦС используются крайне мало, в то время как в определенных клинических ситуациях они обладают значительным потенциалом [1].

В настоящей статье изложена характеристика одного из представителей пероральных ЦС – цефиксима и освещена его роль в терапии различных инфекций.

Цефиксим представляет собой полусинтетический ЦС III поколения. Наличие амино–тиазолиловой группы в структуре препарата (рис. 1) определяет его высокое сродство к пенициллин–связывающим белкам и соответственно высокую антибактериальную активность, а также стабильность к гидролитическому действию β–лактамаз. Ви-

нильная группа в 3 положении молекулы обуславливает хорошее всасывание препарата при пероральном приеме.

Спектр антибактериальной активности цефиксима и других пероральных ЦС представлен в таблице 1. Из грамположительных микроорганизмов наиболее чувствительны к цефиксиму стрептококки (МПК для более чем 90% штаммов *S. pyogenes* и *S. agalactiae* составляет < 0,5 мг/л). Цефиксим по уровню антипневмококковой активности превосходит цефтибутен. Высокая антигемофильная активность цефиксима сопоставима с таковой у респираторных фторхиноло-

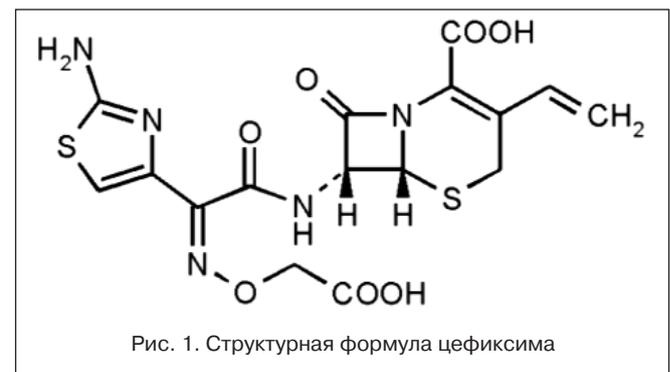


Таблица 1. Антимикробная активность пероральных цефалоспоринов (МПК90, мкг/мл) [2]

Микроорганизм	Цефалексин	Цефадроксил	Цефаклор	Цефуросим аксетил	Цефиксим	Цефтибутен	Цефподоксим проксетил
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PS	2	4	0,1	0,25	1	R	≤0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	2	2	<0,12	0,25	16	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,25	0,5	0,12	0,25	2	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> BL+, OS	4	4	8	2	R	R	4
<i>Haemophilus influenzae</i> BL+	16	R	32	2	0,12	0,12	0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> BL+	16	6	16	0,25	0,06	0,5	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8	4	2	1	0,5	4	2
<i>Escherichia coli</i>	>16	>16	>16	8	0,25	0,25	1
<i>Proteus mirabilis</i>	16	16	4	4	0,03	0,03	0,12
<i>Klebsiella</i> spp.	R	>16	R	16	0,12	0,25	2
<i>Salmonella</i> spp.	>16	>16	R	8	0,25	0,25	1
<i>Shigella</i> spp.	>16	>16	16	4	0,5	0,25	0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	R	R	R	R	0,25	0,03	0,12
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>Serratia</i> spp.	R	R	R	R	R	R	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R
<i>Acinetobacter</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R
<i>Bacteroides</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R

Примечание. PS – пенициллинчувствительные штаммы; OS – оксациллинчувствительные штаммы; BL+ – штаммы, продуцирующие β–лактамазы; R – устойчивость

нов. Наибольшей чувствительностью к цеффиксиму среди энтеробактерий обладают *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы. Препарат практически не активен в отношении *S. aureus*, энтерококков, *Ps. aeruginosa* и анаэробов.

Фармакокинетика. При приеме 400 мг цеффиксима натощак биодоступность составляет 40–50%. Зависимость между полнотой абсорбции цеффиксима и приемом пищи не установлена. Совместное применение цеффиксима и антацидов, содержащих магний или алюминий, значимо не влияет на величину пиковой концентрации препарата в крови или площади под фармакокинетической кривой. Максимальные концентрации в сыворотке крови определяются через 3–5 ч. Стационарный объем распределения цеффиксима составляет 16,8 л. Препарат определяется в тканях и жидкостях человеческого организма – небных миндалинах, слизистой верхнечелюстного синуса, выделениях из среднего уха, слизистой бронхов, бронхогенном секрете, мокроте. Связывание препарата белками плазмы составляет 70%. По сравнению с другими пероральными ЦС для цеффиксима характерен наиболее длительный период полувыведения (3,7 ч), что позволяет назначать его 1 р./сут. Выведение препарата из организма осуществляется преимущественно в неизменном виде через гепатобилиарную систему (60%) и почки (40%). Содержание препарата в моче во много раз превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. При почечной недостаточности период полувыведения возрастает в 2–4 раза, что требует коррекции дозы [3].

Клинические исследования

Высокая эффективность цеффиксима преимущественно при лечении инфекций ЛОР-органов, дыхательных и мочевыводящих путей продемонстрирована в ходе клинических исследований как у взрослых, так и у детей.

Хорошие результаты получены при лечении цеффиксимом больных с различными формами синуситов. В рамках открытого исследования, включавшего 73 взрослых пациента с острым синуситом, которые получали цеффиксим 400 мг 1 р./сут. в течение 10 сут., клиническая и бактериологическая эффективность составила 84% [4]. В работе американских авторов эти показатели достигли 90 и 86% соответственно [5].

Отечественные авторы продемонстрировали высокую эффективность цеффиксима в лечении больных с различными формами синуситов, в том числе на фоне бронхиальной астмы [6,7]. Частота положительных результатов терапии цеффиксимом превышала таковую при лечении амоксициллином и цефазолином [6,8] и была сопоставима с таковой для амоксициллин-клавуланата [9].

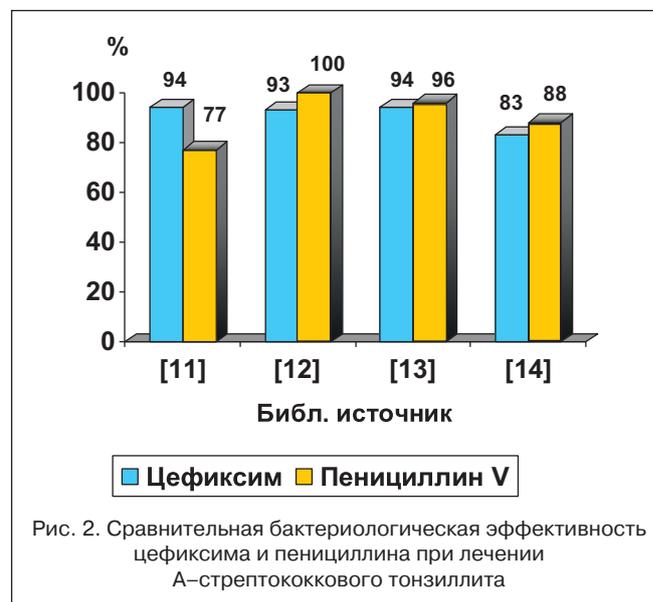
Как свидетельствуют данные крупного многоцентрового исследования, выполненного в Германии, при лечении цеффиксимом острых и хронических форм А-стрептококкового тонзиллита отмечены высокие показатели клинической эффективности как у детей (98,8 и 96,2%), так и у взрослых (98 и 98,4% соответственно) [10]. В 4 сравнительных исследованиях бактериологическая эффективность цеффиксима была аналогична таковой для пенициллина и даже превосходила ее (рис. 2). В настоящее время цеффиксим может рассматриваться как альтернатива амоксициллин-кла-

вуланату при лечении хронических рецидивирующих форм А-стрептококкового тонзиллита, когда вероятность продукции β-лактамаз микробами – ко-патогенами, локализующимися в глубоких слоях миндалин, очень высока.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во всем мире. В течение ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости ХОБЛ в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции. Среди бактериальных возбудителей обострений ХОБЛ наиболее часто выделяют *H. influenzae* (30–70%), *S. pneumoniae* (10–15%) и *M. catarrhalis* (8–13%). У лиц старше 65 лет, при наличии хронических сопутствующих заболеваний и выраженных нарушениях бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю сек. – ОФВ₁ < 50% от должного) возрастает роль энтеробактерий (до 30%) и, при наличии бронхоэктазов, – *P. aeruginosa*.

В новом варианте доклада рабочей группы GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) от 2011 г. подчеркивается, что применение антибиотиков при обострении ХОБЛ снижает смертность в краткосрочной перспективе на 77%, неуспех лечения – на 53%, выделение гнойной мокроты – на 44%. Антибиотики следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ, у которых имеются три главных симптома: усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее гнойного характера; либо имеются два главных симптома болезни, один из которых – усиление гнойного характера мокроты; либо есть необходимость во вспомогательной вентиляции (инвазивной или неинвазивной). Предпочтителен пероральный прием препаратов. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 сут. [15].

Исходя из вышеизложенного при обострении неосложненной ХОБЛ показано назначение препаратов, обладающих, в первую очередь, высокой активностью против большинства потенциальных возбудителей, т.е. ингибитор-защищенных пенициллинов и пероральных цефалоспоринов III поколения, в том числе цеффиксима. Сводные данные выполненных по единому дизайну 8 сравнительных исследований клинической и бактериологической эффективности цеффиксима и других антибиотиков у больных с ХОБЛ пред-



ставлены в таблицах 2 и 3. В большинстве других работ, включавших пациентов с ХОБЛ, клиническая эффективность цефиксима колебалась от 80 до 93% [17–20]. Как отмечают отечественные авторы, высокая активность цефиксима в отношении возбудителей обострения неосложненной, а при определенной этиологии – и осложненной ХОБЛ позиционирует его в ряду средств, обеспечивающих не только выраженный клинический эффект, но и длительный безинфекционный интервал [21].

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) по частоте обращения пациентов в медучреждения занимают второе место в амбулаторной практике после инфекций респираторного тракта. По данным исследования СОНАР, к 18–20 годам у 50,6% женщин развивается как минимум один эпизод ИМП в год, а с возрастом распространенность этой нозологической формы нарастает [22].

В последние годы наблюдается явная тенденция к росту устойчивости основного уропатогена – *E. coli* к антибиотикам. Так, в исследовании, выполненном в московской популяции больных с острыми внебольничными ИМП, показаны высокие уровни устойчивости *E. coli* к ампициллину (43,5%), ампициллин–сульбактаму (28,5%), ко–тримоксазолу (31%), налидиксовой кислоте (21%) и фторхинолонам – ципрофлоксацину (15,5%) и левофлоксацину (15%) [23]. В другом многоцентровом исследовании (Москва, Санкт–Петербург, Ростов–на–Дону), включавшем 105 больных с острым циститом, показатели антибиотикорезистентности внебольничных штаммов *E. coli* были следующими: ципрофлоксацин – 14,9%, амоксициллин–клавуланат – 19,1%, ко–тримоксазол – 23,4%, цефазолин – 34,6%, ампициллин – 46,7% [24]. Следовательно, перечень пероральных антибиотиков, сохраняющих активность в отношении основных уропатогенов и обладающих приемлемой фармакокинетикой, в достаточной степени ограничен. К этой группе следует в первую очередь отнести пероральные ЦС III поколения, в том числе цефиксим.

В работе В.В. Рафальского и соавт. [25] продемонстрирована высокая активность цефиксима в отношении штаммов уропатогенной *E. coli* по сравнению с ципрофлоксацином. Частота чувствительных штаммов составила 98,9 и 88,9% соответственно. При этом МПК90 в отноше-

нии *E. coli* для цефиксима оказалась существенно ниже, чем для ципрофлоксацина – 0,5 мг/мл и 6,4 мг/мл соответственно. Авторы делают вывод, что цефиксим может рассматриваться как один из препаратов выбора для терапии внебольничных ИМП.

В.В. Галкиным и соавт. выполнено проспективное рандомизированное клинико–экономическое исследование эффективности 5–дневных курсов терапии цефиксимом и ципрофлоксацином у 104 пациенток с острым неосложненным циститом (ОНЦ). Эрадикация уропатогенов на 2–м визите (8–й день) отмечалась в 95,9, 55,6 и 71,4% случаев у пациенток из 1–й группы (цефиксим), 2а группы (ципрофлоксацин 250 мг 2 р./сут.) и 2б группы (ципрофлоксацин 500 мг 2 р./сут.) соответственно. Величина коэффициента «эффективность–стоимость» для указанных групп составила 3229,2, 7280,6 и 4111,5 руб. соответственно. Таким образом, короткий курс применения цефиксима является более предпочтительным с точки зрения затратной эффективности по сравнению с другими указанными схемами [26].

В несравнительном пилотном исследовании, включавшем 154 женщины с острым неосложненным циститом, клиническая эффективность цефиксима (200 мг 2 р./сут.) составила 98,9%, бактериологическая – 97,9% [27]. В другой аналогичной работе (92 пациентки) указанные параметры были схожими – 98 и 93% соответственно [28].

В ходе сравнительных исследований (табл. 4) эффективность цефиксима была сопоставимой с эффективностью других антибактериальных препаратов при лечении осложненных ИМП. Так, в двойном слепом исследовании 528 больных были распределены на 3 группы в зависимости от схемы лечения (цефиксим 400 мг 1 р./сут., цефиксим 200 мг 2 р./сут., ко–тримоксазол 480 мг 2 р./сут.). Курс лечения составлял 5–9 сут. В результате терапии эрадикация уропатогенов достигнута в 100, 97 и 98% случаев соответственно [29].

В работе немецких авторов, включавшей 80 женщин (возраст 18–35 лет) с неосложненными ИМП, в результате однократного приема цефиксима (400 мг), офлоксацина (200 мг), ко–тримоксазола (960 мг) или плацебо бактериологическое излечение достигнуто в 89,4; 89,4; 84,2 и 26,3%

Таблица 2. Сравнительная клиническая эффективность цефиксима и других антибиотиков при лечении ХОБЛ [16]

Препарат	Число больных	Результат, абс. (%)			
		Излечение	Улучшение	Рецидив	Неуспех
Цефиксим	81	41 (51)	33 (41)	4 (5)	3 (4)
Амоксициллин	16	5 (31)	11 (69)	0	0
Цефаклор	11	4 (36)	7 (64)	0	0
Цефалексин	35	14 (40)	12 (34)	6 (17)	3 (9)
Цефуросим–аксетил	5	4 (80)	1 (20)	0	0

Таблица 3. Сравнительная бактериологическая эффективность цефиксима и других антибиотиков при лечении ХОБЛ [16]

Препарат	Число изолятов	Результат, абс. (%)		
		Эрадикация	Персистенция	Нет данных
Цефиксим	109	98 (90)	9 (8)	2 (2)
Амоксициллин	22	19 (86)	3 (14)	–
Амоксициллин–клавуланат	14	13 (93)	1 (7)	–
Цефаклор	12	8 (67)	4 (33)	–
Цефалексин	40	32 (80)	8 (20)	–
Цефуросим–аксетил	5	4 (80)	1 (20)	–

случаев соответственно [30]. В двойном слепом многоцентровом исследовании сопоставляли эффективность цефиксима и амоксициллина у 565 больных с неосложненными ИМП. Клиническая эффективность цефиксима отмечена в 90% случаев, амоксициллина – в 83%, бактериологическая эрадикация – в 92 и 84% соответственно [31].

В исследовании, выполненном на Тайване, участвовали 45 больных с осложненными ИМП. 1-я группа (23 человека, средний возраст – 71,3 года) получала цефтибутен в дозе 400 мг/сут., 2-я (22 человека, средний возраст – 62,8 года) – цефиксим 400 мг/сут. Сроки терапии составляли от 10 до 14 сут. Показатели клинической (78,3 и 77,3%) и бактериологической (52,2 и 63,3%) эффективности значимо не различались [32].

Возможность применения цефиксима в качестве второй (пероральной) составляющей при проведении ступенчатой антибиотикотерапии, главным образом при лечении ИМП, следует отнести к несомненным достоинствам препарата. В исследовании французских авторов [33], включавшем 95 больных с тяжелыми инфекциями верхних мочевыводящих путей, сопоставляли эффективность двух терапевтических схем: а) цефтриаксон 2 г/сут. внутривенно в течение 4 сут., затем 1 г/сут. внутримышечно или внутривенно в течение 11 сут.; б) цефтриаксон 2 г/сут. внутривенно в течение 4 сут. с последующим переходом на цефиксим 400 мг/сут. однократно в течение 11 сут. Клиническое выздоровление по завершении лечения наблюдали у 47 из 48 больных, лечившихся цефтриаксоном, и у 44 из 47 пациентов, получавших ступенчатую терапию, включающую цефиксим. При обследовании через 10–84 сут. после окончания лечения клиническое и бактериологическое выздоровление констатировано у 81 и 74,3% больных соответственно.

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в Испании, участвовали 144 женщины в возрасте 18–75 лет, страдавшие острым неосложненным пиелонефритом. 1-я группа (72 больных) получала лечение цефтриаксоном в дозе 1 г/сут. 72 больным 2-й группы после стартового введения цефтриаксона 1 г внутривенно продолжали лечение цефиксимом в дозе 400 мг/сут. По окончании терапии клиническое излечение отмечено у 91 и 92% больных соответственно, бактериологическое – у всех пациентов [34].

По данным многоцентрового исследования **БЕСТ**, ИМП являются одной из самых частых инфекций у беременных, составляя 39,9% в общей структуре инфекционных заболеваний у этих лиц [37]. Наиболее приемлемая группа антибиотиков для лечения ИМП у беременных – это β-лактамы, из числа которых наибольшую активность в отношении основных уропатогенов проявляют ЦС III поколения (цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон). При лечении ИМП у беременных в амбулаторных условиях предпочтение отдается пероральным формам. В условиях стационара рационально использовать ступенчатую терапию (вначале цефтриаксон/цефотаксим внутривенно, затем цефиксим/ингибитор-защищенные аминопенициллины перорально) [38].

Исследование эффективности и переносимости цефиксима при пиелонефрите беременных предусматривало раздельное изучение этого препарата у госпитализированных пациенток (в сравнении с цефотаксимом) и находящихся на амбулаторном лечении. Госпитализированные беременные с пиелонефритом средней степени тяжести были рандомизированы на 2 группы по 15 человек в каждой: 1-я группа получала цефиксим 400 мг внутрь 1 р./сут., 2-я – цефотаксим внутримышечно по 1 г 2 р./сут. Курс лечения составил 12 сут. Эффективность проводимой терапии была равной в обеих группах – 93,3%. Анализ минимизации стоимости показал, что цефиксим при равной и высокой клинической эффективности и безопасности имеет отчетливые экономические преимущества по сравнению с цефотаксимом в лечении пиелонефрита у госпитализированных беременных.

Показана высокая клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима при назначении в дозе 400 мг/сут. в течение 6 сут. в амбулаторных условиях у беременных с неосложненным пиелонефритом и слабовыраженными проявлениями интоксикации. Следовательно, применение цефиксима для лечения ИМП у беременных оправдано, но в этом случае необходим более тщательный контроль врача за состоянием пациентки [40].

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, цефиксим рассматривается как альтернативное средство в лечении острой неосложненной урогенитальной или ректальной гонореи, а также как средство 2-го этапа ступенчатой терапии при диссеминированной гонорее [41,42]. При назначении однократной дозы цефиксима (400 мг внутрь) или цефтриаксона (125 мг

Таблица 4. Сравнительная эффективность цефиксима и других антибиотиков при лечении неосложненных ИМП

Схема приема	Эффективность, %		Библ. источник
	клиническая	бактериологическая	
Цефиксим 400 мг 1 р./сут. 10 дней	–	100	[29]
Цефиксим 200 мг 2 р./сут. 10 дней	–	97	
Ко-тримоксазол 960 мг 2 р./сут. 10 дней	–	98	
Цефиксим 400 мг однократно	–	89,4	[30]
Офлоксацин 200 мг однократно	–	89,4	
Ко-тримоксазол 960 мг однократно	–	84,2	
Плацебо однократно	–	26,3	[31]
Цефиксим 400 мг 1 р./сут. 10 дней	90	92	
Амоксициллин 250 мг 3 р./сут. 10 дней	83	84	
Цефиксим 200 мг 2 р./сут. 5–7 дней	80	75	[35]
Ко-тримоксазол 960 мг 2 р./сут. 5–7 дней	86	78	
Цефиксим 400 мг 1 р./сут. 3 дня	89	83	[36]
Офлоксацин 200 мг 1 р./сут. 3 дня	92	86	

внутримышечно) 161 беременной с гонококковым эндоцервицитом излечение было достигнуто в 96 и 95% случаев соответственно [43].

Пероральные ЦС и, в частности, цефиксим, в последние годы привлекают все большее внимание педиатров. Широкий спектр антимикробной активности, хорошая фармакокинетика и пролонгированное действие обуславливают целесообразность применения этих препаратов в различных схемах при наиболее частых заболеваниях, встречающихся в педиатрической практике, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [44].

В ходе открытого несравнительного исследования, выполненного отечественными авторами [45], оценивали эффективность цефиксима у 30 детей (возраст 1 год 5 мес. – 11 лет), страдавших острым средним отитом (ОСО), в том числе у 28 – с гнойными выделениями из уха. Препарат применяли внутрь в виде суспензии в возрастной дозировке в течение 6–7 сут. в сочетании с местным лечением. В 83,3% случаев наблюдали значительное улучшение. Побочное действие (аллергическая реакция) зафиксировано только у 1 ребенка. В другой работе российских авторов при лечении ОСО у 40 детей цефиксим оказался эффективнее цефазолина [46]. Терапия цефиксимом и цефаклором у 63 больных детей с ОСО привела к выздоровлению в 97 и 78% случаев соответственно и эрадикации возбудителя – в 94 и 68% [47]. При сопоставлении цефиксима и амоксициллина показатели эффективности лечения ОСО практически не отличались (рис. 3). В то же время амоксициллин проявлял большую активность при пневмококковой этиологии, а цефиксим – при заболевании, вызванном *H. influenzae*.

Отечественные исследователи изучали эффективность и безопасность цефиксима у 61 ребенка в возрасте 3–15 лет при обострении хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, в том числе на фоне врожденных пороков развития бронхов и легких. Клиническая эффективность констатирована в 88,8% случаев. Показатели бактериологической эрадикации в зависимости от выделенного возбудителя были следующими: *H. influenzae* – 94%, *B. catarrhalis* – 100%, *S. pneumoniae* – 74,4% [52]. В контролируемое рандомизированное исследование, выполненное в Израиле, было включено 62 ребенка с внебольничной сегментарной/долевой пневмонией. После стартового 2–дневного парентерального введения цефтриаксона пациентов переводили на пероральный прием цефиксима (29 больных) или амоксициллин–клавуланата (33 больных) в течение 8 сут. Клиническая эффективность отмечена у 100 и 94% детей соответственно [53].

Локальный микробиологический мониторинг возбудителей пиелонефрита у детей показал, что в большинстве случаев выделенные уропатогены проявляли высокую чувствительность к ЦС III поколения, включая цефиксим. С учетом полученных результатов этот препарат был включен в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита у детей [54]. Продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии, так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после стартового 3–дневного лечения цефтриаксоном в многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 306 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с ИМП, протекавшими с лихорадочным синдромом. Стерильность мочи была достигнута через 25 и 24 ч от

начала лечения соответственно. Через 6 мес. после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно [55]. В Кохрановском обзоре представлен анализ 23 исследований, включавших 3407 больных детей с острым пиелонефритом. Показана эффективность как пероральной антибиотикотерапии, так и ступенчатой схемы лечения этих пациентов [56].

Отмечается эффективность цефиксима при кишечных инфекциях. При лечении 77 детей с острым микробиологически верифицированным шигеллезом 38 больных получали цефиксим в дозе 8 мг/кг/сут., 39 – ко–тримоксазол 10–50 мг/кг/сут. На 5–е сут. терапии цефиксимом клиническое выздоровление, улучшение или отсутствие эффекта отмечено соответственно у 89, 8 и 3% больных, при лечении препаратом сравнения – у 25, 44 и 31% больных; элиминация возбудителя на 3–е сут. наблюдалась соответственно у 78 и 38% больных [57].

Несомненно, важным свойством цефиксима, обеспечивающим высокую комплаентность пациентов и, следовательно, эффективность терапии, является возможность его приема 1 р./сут. Этот факт имеет принципиальное значение, поскольку, согласно результатам исследования, выполненного компанией РОМИР, каждый второй пациент в России не соблюдает график приема антибиотиков. В результате опроса 1575 лиц в возрасте старше 18 лет оказалось, что только 45% из них соблюдают рекомендации по приему препаратов на протяжении всего курса, 51% – до определенного момента, 3% не соблюдают режим приема вовсе. При этом 19% опрошенных ссылаются на неудобный график приема, 16% пациентов предпочли бы антибиотик с одним приемом на весь курс лечения. В целом 62% пациентов сделали свой выбор в пользу антибиотиков с однократной схемой приема [58]. О снижении комплаентности при нарастании кратности суточного приема антибиотика свидетельствуют и другие авторы [59,60].

Нежелательные реакции. В целом переносимость цефиксима хорошая. Частота нежелательных реакций (НР) представлена в таблице 5. Как правило, НР были нетяжелыми, не требовали прекращения лечения или госпитализации. Наиболее часто развитие НР было связано с пищеварительной системой (диарея, изменение консистенции стула и т.д.). Среди прочих НР выделяют кожную сыпь, головную боль, головокружение и др. (табл. 6). Частота НР, требовавших прекращения лечения, оценивалась в пределах от <1% (Европа) до 7,7% (США, Канада) [67].

Таким образом, цефиксим – ЦС III поколения для приема внутрь обладает широким спектром антимикробной активности (включая возбудителей, продуцирующих β–лактамазы) и благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Препарат рассматривается как средство выбора для лечения неосложненных ИМП (включая беременных женщин и детей) в амбулаторной практике, а также как альтернативное средство в терапии инфекций ЛОР–органов, дыхательных путей (в частности ХОБЛ) и неосложненной гонореи. Препарат отличается хорошей переносимостью и удобством применения, особенно в поликлинических условиях.

Литература

1. Суворова М.П., Яковлев С.В. Современное значение пероральных цефалоспоринов // Ин-

фекции и антимикробная терапия. 2002. № 4 (4). С. 121–124.

2. Andes D.R., Craig W.A. Cephalosporins. In: Mandel, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases // Elsevier, 2010. 323-340.

3. Яковлев В.П. Цефиксим – новый цефалоспориновый антибиотик для приема внутрь // Антибиотики и химиотерапия. 1994. 39 (1): 51-62.

4. Gehanno P., Boucat L., Berche P., Uhlrich J. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis // Drugs. 1991. Vol. 42. Suppl. 4. P. 19–24.

5. Matthews B.L., Kohut R.I., Edelstein D.R., Rybak L.P., Rapp M., McCaffrey T.V., Kimmelman C.P., Parnes S.M., Marinaccio A.T., Kohlbrenner V.M. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis // South Med J. 1993. Vol. 86 (3). P. 329–333.

6. Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Эффективность препарата Супракс в лечении больных различными формами синуситов // Фарматека. 2003. № 13. С. 71–73.

7. Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И., Колбанова И.Г. Влияние эффективного лечения бактериального риносинусита на течение сопутствующей бронхиальной астмы // Лечащий врач. 2007. № 8. С. 9–13.

8. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима (супракс) у больных с острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита // Вестн. оториноларингол. 2008. № 6. С. 55–58.

9. Карпов О.И., Зайцев А.А. Оценка эффективности и переносимости цефиксима (супракс) при остром синусите у взрослых // Consilium medicum. Экстравыпуск. 2002. С. 11–15.

10. Hausen Th., Weidlich G., Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infection in Germany // Infection. 1995. Vol. 23. Suppl. 2. P. 65–69.

11. Block S.L., Hedrick J.A., Tyler R.D. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents // Pediatr Infect Dis J. 1992. Vol. 11 (11). P. 919–925.

12. Kiani R., Johnson D., Nelson B. Comparative, multicenter studies of cefixime and amoxicillin in the treatment of respiratory tract infections // Am J Med. 1988. Vol. 85 (3A). P. 6–13.

13. Peyramond D., Tignaud S., Bremard Quey C. Multicenter comparative trial of cefixime and phenoxymethylpenicillin for Group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis // Curr Ther Res. 1994. Vol.

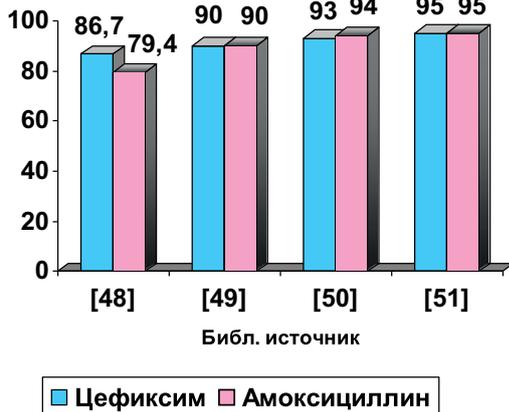


Рис. 3. Сравнительная эффективность цефиксима и амоксициллина при лечении ОСО

55. Suppl. A. P. 14–21.

14. Adam D., Hostalek U., Trster K. 5-day cefixime therapy for bacterial pharyngitis and/or tonsillitis: comparison with 10-day penicillin V therapy // Cefixime Study Group. Infection. 1995. Vol. 23. Suppl 2. P. 83–86.

15. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. / Под ред. А.В. Белевского. М.: Рос. респир. обво, 2012. 80 с.

16. Quintiliani R. Cefixime in the treatment of patients with lower respiratory tract infections: results of US clinical trials // Clin Ther. 1996. Vol. 18 (3). P. 373–390.

17. Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis // Chemotherapy. 1998. Vol. 44. Suppl 1. P. 15–18.

18. Arthur M., McAdoo M., Guerra J., Maloney R., McCluskey D., Giguere G., Gomez G., Collins J.J. Clinical Comparison of Cefuroxime Axetil with Cefixime in the Treatment of Acute Bronchitis // Am J Ther. 1996. Vol. 3 (9). P. 622–629.

19. Cazzola M., Vinciguerra A., Beghi G.F., Paizis G., Giura R., Madonini V., Fiorentini F., Consigli G.F., Tonna M., Casalini A. et al. Comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of coamoxiclav vs cefixime or ciprofloxacin in bacterial exacerbation of chronic bronchitis // J Chemother. 1995. Vol. 7 (5). P. 432–441.

20. Neu H.C., Chick T.W. Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections // Chest. 1993. Vol. 104 (5). P. 1393–1399.

21. Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких // Клин. микробиол. антимикроб химиотер. 2008. № 10 (3). С. 271–289.

22. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar // Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7 (3). P. 267.

23. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. № 50 (1). С. 3–10.

24. Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Ключков И.А., Поликарпова С.В., Панин А.Г., Ковыршина Л.А., Бойцов А.Г., Бова С.И., Рычова С.Б. Шеремет О.М. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата «Фурамаг» у пациентов с острым циститом // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. № 7 (4). P. 120–126.

25. Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В., Деревицкий А.В., Галкин В.В., Остроумова М.В., Ляхова О.А. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 89–91.

26. Галкин В.В., Довгань Е.В., Козлов С.Н., Рафальский В.В. Цефиксим в сравнении с ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите: клинико-экономическое исследование // КМАХ. 2012. № 1. С. 50–66.

27. Togashi M., Kubota M., Nagamori S. et al. Clinical evaluation of cefixime in the treatment of acute uncomplicated cystitis // Hinyokika Kyo. 1989. Vol. 35 (6). P. 1083–1087.

28. Sonoda T., Matsuda M., Nakano E. et al. Clinical evaluation of cefixime (CFIX) in the treatment of urinary tract infection // Hinyokika Kyo. 1989. Vol. 35 (7). P. 1267–1275.

29. Levenstein J., Summerfield P.J., Fourie S., Brink G., Michaelides B., Murray E., Naidoo N. Comparison of cefixime and co-trimoxazole in acute uncomplicated urinary tract infection. A double-blind general practice study // S Afr Med J. 1986. Vol. 70 (8). P. 455–460.

30. Asbach H.W. Single dose oral administration of cefixime 400mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea // Drugs. 1991. Vol. 42. Suppl 4. P. 10–13.

31. Iravani A., Richard G.A., Johnson D., Bryant A. 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. Vol. 85 (3A). P. 17–23.

32. Ho M.W., Wang F.D., Fung C.P., Liu C.Y. Comparative study of cefibuten and cefixime in the treat-

Таблица 5. Частота НР при лечении цефиксимом и препаратами сравнения

Препарат сравнения	Частота НР, %		Библ. источник
	Цефиксим	Препараты сравнения	
Цефаклор	37	28	[61]
Амоксициллин	1	14	[62]
Амоксициллин	49	45	[63]
Амоксициллин	49	44	[31]
Амоксициллин–клавуланат	23	39	[64]
Цефалексин	18	6	[65]
Кларитромицин	23	29	[66]

Таблица 6. Структура НР при лечении цефиксимом и препаратами сравнения [16]

Локализация НР	Частота, абс. (%)				
	Цефиксим 1 р./сут. (n=393)	Цефиксим 2 р./сут. (n=245)	Амоксициллин (n=220)	Амоксициллин– клавуланат (n=20)	Цефаклор (n=98)
Желудочно–кишечный тракт	122 (31)	100 (41)	63 (29)	8 (40)	37 (38)
Центральная нервная система	38 (10)	31 (13)	29 (13)	0	16 (16)
Кожа	12 (3)	12 (5)	13 (6)	0	6 (6)
Сердечно–сосудистая система	5 (1)	1 (<1)	3 (1)	0	1 (1)
Дыхательная система	7 (2)	0	5 (2)	0	4 (4)

- ment of complicated urinary tract infections // *J Microbiol Immunol Infect.* 2001. Vol. 34 (3). P. 185–189.
33. Regnier B., Brion N., Calamy G. et al. Etude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineuse versus ceftriaxone seule dans le traitement des infections urinaires hautes sévères // *Presse Médicale.* 1989. Vol. 18 (32). P. 1617–1621.
34. Sanchez M., Collivent B., Miró O., Horcajada J.P., Moreno A., Marco F., Mensa J., Millá J. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial // *Emerg Med J.* 2002. Vol. 19 (1). P. 19–22.
35. England J.K., Bauernfeind A., Levenstein J. et al. A multicentre randomised comparison of cefixime versus co-trimoxazole in uncomplicated urinary tract infections. Workshop 15th International Congress of Chemotherapy // *Adv. Exp. Clin. Chemother.* 1988. P. 53–60.
36. Raz R., Rottensterich E., Leshem Y., Tabenkin H. Double-blind study comparing 3-day regimens of cefixime and ofloxacin in treatment of uncomplicated urinary tract infections in women // *Antimicrob Agents Chemother.* 1994. Vol. 38 (5). P. 1176–1177.
37. Чилова Р.А., Ищенко А.И., Антонович Н.И. Антимикробная терапия инфекций мочевых путей у беременных: многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование // *Журн. акуш. и жен. бол.* 2006. № 2. С. 38–43.
38. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Остроумова М.В. Место современных β-лактамов антибиотиков в терапии инфекций мочевых путей у беременных // *Урология.* 2009. № 5. С. 14–18.
39. Айламазян Э.К. Применение цефиксима при неосложненном пиелонефрите беременных (методические рекомендации для акушеров-гинекологов) // *Consilium medicum. Гинекология.* 2006. № 8(3). С. 28–31.
40. Карпов О.И. Пиелонефрит: актуальны ли цефалоспорины III поколения? // *Фарматека.* 2005. № 6. С. 65–69.
41. CDC. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections // *MMWR.* 2007. Vol. 56. P. 332–336.
42. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections // *MMWR.* 2012. Vol. 61 (31). P. 590–594.
43. Ramus R.M., Sheffield J.S., Mayfield J.A., Wendel G.D.Jr. A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhea in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 2001. Vol. 185 (3). P. 629–632.
44. Савенкова М.С. Значение и место оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрической практике // *Cosilium medicum. Педиатрия.* 2007. № 2. С. 62–66.
45. Богомилский М.Р., Балясинская Т.Л., Лазаревич А.А., Ланда Р.И. Значение пероральной антибактериальной терапии в лечении заболеваний ЛОР-органов у детей // *Consilium medicum.* 2005. № 7 (1). С. 3–5.
46. Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов // *Consilium medicum. Педиатрия.* 2007. № 1. С. 30–32.
47. Rodríguez W.J., Khan W., Sait T., Chhabra O.P., Bell T.A., Akram S., Kohlbrenner V.M. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized, comparative study // *Pediatr Infect Dis J.* 1993. Vol. 12 (1). P. 70–74.
48. Johnson C.E., Carlin S.A., Super D.M., Rehmus J.M., Roberts D.G., Christopher N.C., Whitwell J.K., Shurin P.A. Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media // *J Pediatr.* 1991. Vol. 119 (1 Pt 1). P. 117–122.
49. Principi N., Marchisio P. Cefixime vs amoxicillin in the treatment of acute otitis media in infants and children // *Drugs.* 1991. Vol. 42. Suppl 4. P. 25–29.
50. McLinn S.E. Randomized, open label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion // *Pediatr Infect Dis J.* 1987. Vol. 6 (10). P. 997–1001.
51. Leigh A.P., Robinson D., Millar E.D. A general practice comparative study of a new third generation oral cephalosporin, cefixime, with amoxicillin in the treatment of acute paediatric otitis media // *Br J Clin Pract.* 1989. Vol. 43 (4). P. 140–143.
52. Середя Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К. Эффективность цефалоспорины III поколения цефиксима (супракс) при заболеваниях органов дыхания у детей // *Леч. врач.* 2004. № 1. С. 78–79.
53. Amir J., Harel L., Eidlitz-Markus T., Varsano I. Comparative evaluation of cefixime versus amoxicillin/clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia // *Clin Pediatr (Phila).* 1996. Vol. 35 (12). P. 629–633.
54. Мальцев С.В., Сафина А.И., Галева А.В. Современные подходы к антибактериальной терапии пиелонефритов у детей и подростков // *Педиатрия.* 2007. № 6. С. 51–59.
55. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W., Baskin M., Charron M., Majd M., Kearney D.H., Reynolds E.A., Ruley J., Janosky J.E. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children // *Pediatrics.* 1999. Vol. 104 (1 Pt 1). P. 79–86.
56. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (4). CD003772.
57. Ashkenazi S., Amir J., Waisman Y., Rachmel A., Garty B.Z., Samra Z., Varsano I., Nitzan M. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis // *J Pediatr.* 1993. Vol. 123 (5). P. 817–821.
58. Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотков. Фармацевтический вестник, 2007 (Электронный ресурс). URL: <http://pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossij/4036.html>
59. 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. Vol. 59 (3). P. 531–536.
60. Pechère J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey // *Int J Antimicrob Agents.* 2007. Vol. 29 (3). P. 245–253.
61. Heinz G., Greene S., Haddow A. et al. Comparison of cefixime and cefaclor in acute LRTI: two randomized studies // *Infect Med.* 1993. Vol. 10. Suppl. D. P. 29–35.
62. Hugues F.C., Le Jeune C. [Controlled multicentric study comparing cefixime and amoxicillin in the treatment of lower respiratory tract infections in adults] // *Presse Med.* 1989. Vol. 18 (32). P. 1600–1604.
63. Kiani R., Coulson L., Johnson D. et al. Comparison of once-daily and twice-daily cefixime regimens with amoxicillin in the treatment of acute lower respiratory tract infections // *Curr Ther Res.* 1990. Vol. 48. P. 841–852.
64. Wallace R.J., Brown B.A., Stocks J.M. et al. Comparison of cefixime and amoxicillin/clavulanic acid in LRTI // *Infect Med.* 1993. Vol. 10. Suppl D. P. 16–21.
65. Verghese A., Roberson D., Kalbfleisch J.H., Sarubbi F. Randomized comparative study of cefixime versus cephalexin in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *Antimicrob Agents Chemother.* 1990. Vol. 34 (6). P. 1041–1044.
66. Neu H.C., Chick T.W. Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections // *Chest.* 1993. Vol. 104 (5). P. 1393–1399.
67. Markham A., Brogden R.N. Cefixime. A review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections // *Drugs.* 1995. Vol. 49 (6). P. 1007–1022.