

Цефиксим: современные возможности в терапии ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет собой группу прогрессирующих респираторных патологических нарушений, включая эмфизему и хронический бронхит, для которых характерны обструкция дыхательных путей и такие симптомы, как одышка, хронический кашель и образование мокроты. Во всем мире ХОЗЛ является одной из значимых причин смерти и инвалидизации населения (Heron M., 2013). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 65 млн человек страдают ХОЗЛ умеренной и тяжелой степени. В 2005 г. вследствие этой болезни умерли более 3 млн человек, что соответствует 5% всех летальных исходов.

Когда-то ХОЗЛ чаще болели мужчины. Увеличение распространения курения среди женщин в странах с высоким уровнем дохода, а также факторов риска, ассоциированных с загрязнением воздуха внутри помещений (например, использование топлива из биомассы для приготовления пищи и отопления) в государствах с низким уровнем дохода, привело к тому, что в настоящее время болезнь поражает мужчин и женщин практически одинаково (Lee J., 2003).

В 2002 г. ХОЗЛ было пятой по значимости причиной смерти населения в мире. По прогнозам, в течение следующих 10 лет общая смертность, обусловленная ХОЗЛ, увеличится более чем на 30% и к 2030 г. ХОЗЛ будет занимать третье место в структуре летальности глобальной популяции, если не будут приняты срочные меры для снижения воздействия основных факторов риска, особенно употребления табака (Srinath R. K., 2005). Для борьбы с ХОЗЛ ежегодно внедряются различные программы и проекты. Например, в США имплементируется программа «Здоровые люди 2020», которая направлена на достижение ряда целей, связанных с ХОЗЛ, в том числе на предупреждение снижения активности взрослых пациентов с ХОЗЛ (Wang L., 2005).

Антибактериальная терапия при ХОЗЛ

У пациентов с ХОЗЛ периодически могут отмечаться острое ухудшение состояния, усиление выраженности симптомов поражения респираторного тракта, что определяется как обострение заболевания. Госпитализация по поводу обострения ХОЗЛ сопровождается быстрым ухудшением здоровья с высоким риском смерти, потребности в эндотрахеальной интубации и госпитализации в отделение интенсивной терапии. Лечение обострения направлено на то, чтобы минимизировать риски и предотвратить последующие события, такие как рецидив ХОЗЛ или повторная госпитализация. Одним

из актуальных вопросов ведения пациентов с обострением ХОЗЛ остается рациональная антибиотикотерапия.

Результаты бактериологического исследования мокроты пациентов свидетельствуют о том, что наиболее распространенной причиной обострения ХОЗЛ является бактериальная инфекция (White A. J. et al., 2003, Sethi S. et al., 2008, Miravittles M. et al., 2012). Существует определенная корреляция между цветом мокроты и наличием потенциально патогенных бактерий (Huerta A. et al., 2013). Так, мокрота зеленого или желтого цвета с наибольшей вероятностью дает потенциально патогенные микроорганизмы (59 и 45% соответственно) по сравнению с прозрачной (18%) и ржавого цвета (39%) (Miravittles M. et al., 2012). У пациентов с тяжелым обострением ХОЗЛ, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, потенциально патогенные микроорганизмы и/или положительная серология присутствуют в 72% случаев [12]. В 56% положительных образцов микробиологической картины бронхов обнаруживаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, в 44% — грамотрицательные кишечные палочки, *Pseudomonas* и *Stenotrophomonas spp.* (Soler N. et al., 1998). Многочисленные исследования доказали необходимость антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ с наличием гнойной мокроты (Estirado C. et al., 2018).

Фармакологические свойства цефиксима

Цефиксим — представитель III поколения цефалоспоринов, который отличается широким спектром действия. Цефиксим получают полусинтетически из морского гриба *Cephalosporium acremonium* с антибактериальной активностью. Как и пенициллин, β-лактамы антибиотик цефиксим ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, нарушая продукцию пептидогликана, что приводит к снижению стабильности

бактериальной клеточной стенки и лизису бактериальных клеток. Цефиксим обладает высокой стабильностью в присутствии β-лактамазных ферментов. В результате многие микроорганизмы, устойчивые к пенициллинам и некоторым цефалоспорином из-за присутствия β-лактамаз, могут сохранять чувствительность к цефиксиму. По сравнению с цефалоспорином II поколения этот агент более активен в отношении грамотрицательных бактерий и менее результативен в случае грамположительных патогенов.

Фармакокинетика

В целом концентрации цефиксима в сыворотке крови и моче при приеме рекомендованных суточных доз значительно выше минимальных ингибирующих концентраций для указанных ранее микроорганизмов — 90%. Обычно период полувыведения препарата составляет от 3 до 4 ч независимо от дозы. Цефиксим не сильно связан с сывороточными белками; свободная фракция составляет около 31% и не зависит от концентрации. Абсолютная биодоступность, основанная на сравнениях значений площади под кривой «плазменная концентрация — время» после внутривенного введения 200 мг, перорального раствора 200 мг и капсул 200 и 400 мг, варьирует от 40 до 52%, показывая сопоставимую биодоступность для цефиксима в однократной пероральной дозе 200 и 400 мг. В исследовании пропорциональности дозы в диапазоне пероральных доз от 200 до 2000 мг пиковая концентрация в сыворотке (C_{max}) и значения площади кривой «концентрация — время» линейно увеличиваются, но не прямо пропорциональны дозе. Пиковая концентрация в сыворотке крови и значение площади кривой «концентрация — время» после дозы 400 мг были почти в 2 раза выше, чем после дозы 200 мг.

Фармакодинамика

Особую активность цефиксим проявляет в отношении многих

представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Branhamella catarrhalis*. Препарат обладает слабой эффективностью в отношении золотистого стафилококка и неактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Период полувыведения цефиксима составляет 3 ч, что позволяет принимать этот антибиотик 2 раза в день, а во многих случаях — раз в день. Сравнительные испытания показывают, что клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима в дозе 200–400 мг/сут, вводимого однократно или в 2 приема в сутки, сопоставима с таковой многократных суточных доз триметоприма/сульфаметоксазола или амоксициллина при острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей, амоксициллина/клавуланата и цефаклора при острых инфекциях нижних дыхательных путей, амоксициллина и цефокситина у взрослых пациентов с острым тонзиллитом или фарингитом. Несколько сравнительных исследований с участием детей с острым средним отитом демонстрируют сходную эффективность цефиксима 8 мг/кг/день (в 2 приема или в виде разовой суточной дозы), цефаклора от 20 до 40 мг/кг/день и амоксициллина 40 мг/кг/день, разделенных на 3 дозы. Таким образом, цефиксим является эффективным перорально активным цефалоспорином с относительно длительным периодом полувыведения, что позволяет упростить схему лечения. Это разумная альтернатива цефалору или амоксициллину при остром среднем отите и острых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, а также амоксициллину или триметоприму/сульфаметоксазолу при острых неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (Arakawa S. et al., 1985).

Клинические исследования эффективности цефиксима у пациентов с бактериальными обострениями ХОЗЛ

Определение потенциала цефиксима в лечении острых внебольничных инфекций нижних дыхательных путей было целью анализа R. Quintiliani и соавт. (1996), включившего 8 рандомизированных контролируемых исследований. Авторы установили, что

в группе пациентов с обострением ХОЗЛ клиническая эффективность цефиксима составила 92%, в то время как амоксициллина/клавуланата – 73%.

Важным критерием эффективности антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ является не только клинический ответ, но и частота рецидивов. Известно, что более продолжительные ремиссии отмечаются у тех больных, у которых удалось добиться полной эрадикации этиологически значимого микроорганизма. В случае неполной эрадикации антибиотикотерапия лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих ситуациях нестойкие и не продолжительные.

Целью исследования И.А. Гучева и соавт. (2013) была оценка эффективности цефиксима по частоте как клинического улучшения, так и рецидивов инфекции за период 6 мес у лиц с обострением ХОЗЛ. В эту наблюдательную программу включали пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет с наличием нетяжелого ХОЗЛ (ОФВ₁ вне обострения >50% от должного, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ после ингаляции β₂-агониста – менее 0,7), с 1-3 обострениями за предшествовавший год и с обострением ХОЗЛ I или II типа по Anthonisen на момент включения в исследование.

Участникам клинического испытания назначали цефиксим по 400 мг 1 р/сут вне зависимости от приема пищи в течение 5-6 дней. В случае ранней неэффективности терапии или при развитии рецидива в течение первых 30 сут пациенты получали моксифлоксацин 400 мг/сут до 5 сут, при позднем рецидиве проводилась терапия амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 р/сут 5-7 дней.

На 30-е сутки лечения клиническая эффективность терапии цефиксимом составила 84% (27/32), причем у 1 пациента, включенного в группу неэффективности, результат терапии соответствовал понятию «неопределенный». При исключении данного случая клиническая эффективность составила 87% (27/31). Группа неэффективной терапии описывается следующим образом: у 2 пациентов отмечено развитие ранних, до 30 сут, рецидивов; у 2 оставшихся отмечено сохранение симптомов заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4-5-е сутки терапии, что потребовало назначения респираторного фторхинолона. В последующем у пациентов, получивших фторхинолон, случаев рецидивов не отмечено, динамика разрешения симптомов не отличалась от таковой в группе цефиксима.

Дальнейшее наблюдение за пациентами, лечение которых было расценено как эффективное, выявило развитие рецидивов у 19% (5/27), а при анализе всех участников, завершивших исследование, – у 16% (5/31).

Безопасный цефиксим на фармацевтическом рынке Украины

Одним из высокобезопасных препаратов цефиксима является Сорцеф® – удобное пероральное средство, которое можно использовать в амбулаторной практике

и у детей. Препарат выпускается в форме таблеток 400 мг № 10 и гранул для приготовления оральной суспензии (100 мг/5 мл) 60 или 100 мл. В показания к использованию препарата Сорцеф® входит лечение инфекционно-воспалительных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей.

Выводы

Благодаря высокой клинической и микробиологической эффективности, хорошему профилю безопасности и удобству применения препарат Сорцеф® (цефиксим)

может рассматриваться в качестве средства выбора для лечения бактериального обострения ХОЗЛ. Учитывая высокую бактерицидную активность препарата, в том числе в отношении актуальных для обострения ХОЗЛ грамотрицательных возбудителей (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), Сорцеф® может обеспечить не только быстрое разрешение обострения, но и снижение риска рецидивов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Ольга Пушина



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранулы для приготовления суспензий

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цисторетрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пациенти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

