

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Р.С. Козлов, д.м.н., профессор, А.В. Веселов, к.м.н., НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск, РФ

Цефтибутен: место в терапии инфекций

Высокая стоимость новых препаратов и отсутствие на начальном этапе достаточного количества данных в отношении их клинической эффективности и безопасности являются причиной того, что практически врачам очень часто приходится делать выбор среди антимикробных средств, которые уже зарекомендовали себя как эффективные и безопасные. Однако в этой ситуации лимитирующим фактором является проблема вторичной резистентности, которая значительно ограничивает их использование в современной медицине. Очень важным, особенно при лечении амбулаторных инфекций, является наличие лекарственной формы препарата для приема внутрь. В связи с этим особое значение имеют пероральные цефалоспорины III поколения, такие как цефтибутен, — препараты с наиболее широким спектром антибактериальной активности, что позволяет применять данные антибиотики при целом ряде инфекций, включая как амбулаторные, так и нозокомиальные, когда пероральные препараты применяются в составе ступенчатой терапии.

Цефтибутен — пероральный цефалоспориин III поколения — был синтезирован в 1985 г. японской компанией Shionogi. Механизм бактерицидного действия цефтибутена связан с блокадой синтеза клеточной стенки бактерий за счет влияния на пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), которые играют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Клиническое применение Инфекции мочевыводящих путей

В несравнительных исследованиях при лечении острых неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) общая клиническая эффективность цефтибутена (выздоровление и улучшение) была достигнута в 65–100% случаев.

Бактериологическая эрадикация и клиническая эффективность были достигнуты у 93% пациентов с острыми неосложненными ИМП на 5–9-й день после лечения цефтибутеном в дозе 400 мг 1 р/сут в течение 7 дней. Через 4–6 нед после лечения клиническая эффективность была отмечена у 91% пациентов. У 5 пациентов был отмечен рецидив инфекции на 5–9-й день после лечения, у других 5 больных — на 4–6-й неделе после завершения терапии.

Хороший или отличный клинический ответ был получен у 65–83% пациентов с осложненными ИМП, в то время как бактериологическая эрадикация была достигнута у 60–80% пациентов.

В сравнительных исследованиях у пациентов с осложненными или рецидивирующими ИМП цефтибутен показал равную или большую эффективность в сравнении с цефаклором и ко-тримоксазолом. Хороший или отличный клинический ответ был получен у 87% пациентов, находившихся на терапии цефтибутеном в дозе 200 мг 2 р/сут, в сравнении с показателем эффективности 79% в группе цефаклора (по 500 мг 3 р/сут) через 5 дней терапии. Показатели бактериологической эрадикации были одинаковы в обеих группах (71 и 68% соответственно). Цефтибутен и цефаклор оказались активными в отношении 95% (111 из 117) и 86% (89 из 103) штаммов возбудителей, выделенных перед началом лечения, среди которых наиболее частыми были *E. coli*, а также *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* и *Citrobacter freundii*. В рандомизированном исследовании у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет клиническая эффективность была сопоставима в группах цефтибутена (9 мг/кг/сут, n=96) и ко-тримоксазола (8/40 мг/кг/сут, n=45), составляя 90 и 89% соответственно через 5–9 дней после завершения лечения. Однако в группе цефтибутена была отмечена лучшая бактериологическая эффективность — 98% — в сравнении с 88% в группе ко-тримоксазола (p<0,02). У взрослых пациентов с осложненными ИМП на 5–9-й день после окончания лечения цефтибутен был более эффективен, чем ко-тримоксазол (дозы не указаны), с уровнями клинической и бактериологической эффективности, равными 86 vs 58% и 59 vs 36% соответственно.

Инфекции нижних дыхательных путей

При острых или хронических инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных респираторными патогенами, такими как *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, в клинических исследованиях также была показана клиническая эффективность цефтибутена.

В нескольких небольших сравнительных исследованиях была выявлена терапевтическая эффективность цефтибутена у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей.

У пациентов с хроническими инфекциями нижних дыхательных путей клинический ответ варьировал от 69 до 79% после приема цефтибутена в дозе 100 мг 3 р/сут или по 200 мг 2 или 3 р/сут.

В сравнительных исследованиях цефтибутен в дозе 400 мг 1 р/сут или по 200–300 мг 2 р/сут показал сравнимую клиническую эффективность с цефаклором по 250 или 500 мг 3 р/сут. Клинический ответ у пациентов с острым бронхитом, пневмонией или инфицированными бронхоэктазами составил 92% после 5–14 дней терапии цефтибутеном vs 93% после терапии цефаклором; при этом бактериологическая эрадикация была достигнута у 91 и 89% пациентов соответственно. Более низкий уровень ответа был получен у пациентов с хроническими инфекциями нижних дыхательных путей. Клиническая эффективность и в группе цефтибутена, и в группе цефаклора составила 72%, при этом уровни бактериологической эрадикации были 77 и 65% соответственно. Цефтибутен был одинаково эффективен у пациентов с пневмонией и бронхоэктазами (93 и 92%). Эффективность и безопасность короткого курса цефтибутена (400 мг 1 р/сут, 5 дней; n=163) сравнивалась с терапией амоксициллином/клавуланатом (250/125 мг 3 р/сут, 10 дней; n=172) в многоцентровом исследовании у 335 взрослых пациентов с обострением хронического бронхита.



Клинический ответ был сравним между группами с показателями улучшения/выздоровления 134/145 (92,4%) в группе цефтибутена и 139/150 (92,7%) в группе амоксицилина/клавуланата. Общий показатель бактериологической эрадикации был одинаков (цефтибутен — 88,3%; амоксициллин/клавуланат — 87,5%).

Инфекции верхних дыхательных путей

Острый средний отит у детей. Активность цефтибутена в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов бактерий предполагает его эффективное применение при остром среднем отите, в этиологии которого штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующие β-лактамазы, занимают ведущее место. Активность цефтибутена в отношении данных возбудителей, а также других патогенов, таких как *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, была показана в исследованиях *in vitro* и на животных моделях.

Клиническая эффективность цефтибутена в дозе 9 мг/кг/сут была оценена в двух многоцентровых исследованиях у детей с острым средним отитом в возрасте от 6 мес до 8 лет. Эффективность цефтибутена была сравнима с таковой цефаклора и амоксицилина/клавуланата, которые применялись в дозе 40 мг/кг/сут в 3 приема. Клинический ответ в группе цефтибутена и цефаклора, которые применялись в течение 10 дней, составил 89 и 88% соответственно; при этом уровень эрадикации возбудителя

был одинаков в обеих группах — 88%. Клиническая эффективность (разрешение клинических признаков и симптомов инфекции) была достигнута у 75% пациентов в группе цефтибутена и у 65% пациентов в группе цефаклора через 1–3 сут после окончания лечения. Клинический ответ сохранялся у 88 vs 82% пациентов через 2–4 нед после лечения. Клинический ответ был получен у 93% пациентов в группе цефтибутена и у 97% в группе амоксицилина/клавуланата и сохранялся у 87 vs 85% через 2–4 нед после завершения терапии. Бактериологическая эффективность в данном исследовании не оценивалась.

Тонзиллофарингит. Цефтибутен при однократном приеме в дозе 9 мг/кг/сут оказался клинически и бактериологически эффективнее феноксиметилпенициллина в дозе 25 мг/кг/сут (в 3 приема) у детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет с симптомами тонзиллофарингита или скарлатины, вызванных β-гемолитическими стрептококками группы А (БГСА). Через 5–7 дней после лечения клинический ответ был отмечен у 97% пациентов, получавших цефтибутен, и у 89% больных, получавших феноксиметилпенициллин (p<0,01); бактериологическая эффективность составила 91 vs 80% соответственно (p<0,01). Через 2–3 нед бактериологическая эрадикация сохранялась у большего количества пациентов в группе цефтибутена (89 vs 79%), однако разница между группами была незначительной. Количество рецидивов заболевания и эпизодов реинфекции было одинаковым в обеих группах: соответственно 4 и 1% в группе цефтибутена и 6 и 1% в группе феноксиметилпенициллина. В подгруппе пациентов со скарлатиной оба препарата продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность, однако в группе цефтибутена уровень бактериологической эрадикации составил 90% (18 из 29), а в группе феноксиметилпенициллина — 71% (5 из 7). В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании цефтибутена у пациентов с бактериологически подтвержденным тонзиллофарингитом, вызванным БГСА, терапия данным препаратом в дозе 9 мг/кг однократно в течение 5 дней сравнивалась по клинической эффективности и переносимости с 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина в дозе 50 000 МЕ/кг (в 3 приема). Клиническая эффективность на 7–9-й день после окончания терапии составила 86,9% (419/482) в группе цефтибутена и 88,6% (1198/1352) в группе феноксиметилпенициллина (p=0,0152). Разрешение симптомов было достоверно более быстрым в группе цефтибутена (p=0,043), в которой была отмечена также и лучший комплаенс (p=0,001). Эрадикация стрептококков группы А на 2–4-й день после лечения отмечалась в 78,49% случаев при применении цефтибутена и в 84,42% случаев при приеме феноксиметилпенициллина (p=0,5713). Однако на 7–8-й неделе после терапии режимы по данному показателю были сравнимы: 84,65% (375/443) в группе цефтибутена и 86,82% (1067/1229) в группе феноксиметилпенициллина при отсутствии статистически достоверных различий между группами. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев постстрептококковых осложнений, таких как ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности короткого курса (5 дней) цефтибутена в сравнении с терапией азитромицином (3 дня) при лечении инфекций, вызванных БГСА, клиническая эффективность (излечение или значительное улучшение) на 6–8-й день составила 98 и 94% соответственно. Бактериологическая эффективность в эти же сроки составила



Р.С. Козлов

76% в обеих группах. На 33–35-й дни у 84% пациентов группы цефтибутена и у 71% больных группы азитромицина не обнаруживались БГСА, а бактериологический рецидив инфекции был отмечен у 4 и 7% пациентов в группе цефтибутена и азитромицина соответственно. Необходимо отметить тот факт, что цефтибутен был высокоактивен в отношении резистентных к макролидам штаммов БГСА, которые в настоящее время являются распространенными во многих странах.

Бактериальный синусит. Цефтибутен был высокоэффективен при лечении острого бактериального синусита или обострения хронического бактериального синусита в сравнительном исследовании с амоксициллином/клавуланатом. Только у 35 из 179 принявших участие в исследовании пациентов удалось выделить культуру возбудителя до начала лечения. Среди выделенных патогенов были *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. На 1–3-й день после окончания терапии клинический ответ был отмечен у всех пациентов в группе цефтибутена, который применялся в дозе 400 мг 1 р/сут (17 из 25 вылечены и у 8 из 25 отмечено улучшение), и в группе амоксицилина/клавуланата, который назначался по 500 мг 3 р/сут (6 из 10 пациентов вылечены и у 4 из 10 отмечено улучшение). Оба препарата применялись в течение 10–14 дней. После завершения терапии бактериологическое исследование не проводилось. У 88 пациентов, у которых до начала терапии не было бактериологического подтверждения заболевания и которые получали цефтибутен или амоксициллин/клавуланат в течение >9 дней, клиническая эффективность составила 87 и 88% соответственно. В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании эффективность и переносимость цефтибутена в дозе 400 мг 1 р/сут или по 200 мг 2 р/сут сравнивались с таковыми амоксицилина/клавуланата в дозе 500 мг/125 мг 3 р/сут при лечении острого синусита. Клиническая эффективность была оценена среди 450 принявших участие пациентов, в то время как безопасность — у 400. На 10-й день терапии клиническая эффективность составила 83% в группе цефтибутена, примененного в дозе 400 мг 1 р/сутки, 87% — в группе цефтибутена в дозе 200 мг 2 р/сут и 89% — в группе амоксицилина/клавуланата; клиническое/радиологическое излечение было отмечено у 52, 44 и 56% пациентов соответственно. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были незначительными по интенсивности и не различались между исследуемыми группами.

Важной особенностью в сравнении с другими цефалоспорины (например, с цефиксимом или цефуроксимом) является устойчивость цефтибутена к действию β-лактамаз. Клинические исследования показали, что цефтибутен (по 9 мг/кг/сут у детей и по 400 мг/сут у взрослых) эффективен при лечении острого среднего отита, фарингита, вызванного БГСА, инфекций нижних дыхательных путей, мочевыводящего тракта. Цефтибутен обладает хорошим профилем переносимости, а незначительное количество нежелательных явлений ограничено проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, умеренны по своей интенсивности. Возможность однократного приема в сутки повышает комплаенс, что особенно важно при лечении внебольничных инфекций.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Клиническая микробиология и антимикробная терапия, 2006, № 4.