

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. НА. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свищницкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. 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 бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазопозитивні та -негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазопозитивні та -негативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штами) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів; порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі – 75 % від стандартної дози збереження інтервалів між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози з збереженням інтервалів між застосуванням. Ні гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антигістамінних засобів і глюкокортикоїдів; оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антидотів для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинфілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбоблефіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея*, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у поодиноких випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анорексія. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестаза, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестаична жовтяниця, іктеричність склер, іктеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні та везикулопапульозні висипання, грибовий дерматит, злучення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних змін транзитори та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, хібно-позитивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітрофериціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хібно-позитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляти про випадки діареї, від помірно до тяжкої, у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

Р.л.: UA/4151/02/01, UA/4151/01/01



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

XC21602

Цефиксим в лечении инфекций мочевых путей

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний и самыми распространенными нозокомиальными инфекциями. Основу лечения ИМП составляет антибактериальная терапия, направленная на устранение клинических симптомов инфекции, эрадикацию возбудителей, профилактику рецидивов и осложнений. В ряду антимикробных препаратов, применяемых в лечении инфекций в урологии, одно из ведущих мест занимает цефиксим, являющийся во многих случаях препаратом выбора для эмпирической терапии.

Неосложненные ИМП более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто — представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Основным возбудителем остается *Escherichia coli* — 80–90%, значительно реже определяются *Klebsiella spp.* (4–6%), *Staphylococcus saprophyticus* (3–5%), *Proteus mirabilis* и др. При осложненных ИМП (у пациентов с обструктивными уropатиями, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и т.п.) частота выделения *E. coli* несколько меньше (40–60%), могут встречаться другие патогены — энтерококки, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* Спектр возбудителей ИМП, а также их чувствительность имеют решающее значение при выборе антибиотика для эмпирической терапии.

Традиционно применявшиеся при ИМП аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) и триметоприм/сульфаметоксазол в настоящее время утратили свою актуальность из-за высокого уровня резистентности к ним основных уropатогенов. Так, в недавно завершившемся многоцентровом исследовании ДАРМИС было установлено, что резистентность кишечной палочки к ампициллину составляет 41%, к триметоприму/сульфаметоксазолу — 72%, при этом сохраняется высокая чувствительность к фосфомицину, нитрофурантоину и цефалоспорином III поколения.

Общевойсковой тенденцией является рост резистентности *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам, причем в некоторых странах уровень устойчивости превышает 30%. Это обусловлено широким применением антибиотиков этой группы при различных инфекциях, а также распространением специфического клона *E. coli* — ST131-N30.

Фосфомицин стабильно демонстрирует высокую активность *in vitro* в отношении основных уropатогенов (до 100% чувствительных штаммов), однако его микробиологическая и клиническая эффективность может быть значительно ниже.

Значимой резистентности к нитрофурантоину пока что не наблюдается, тем не менее из-за очень низкого проникновения в ткани он не рекомендуется для лечения простатита и пиелонефрита.

Учитывая последние тенденции относительно резистентности уropатогенов, в лечении ИМП возрастает роль цефиксима — полусинтетического цефалоспорином III поколения для перорального применения. Препарат активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*) и обладает высокой устойчивостью к β -лактамазам.

Цефиксим хорошо проникает в органы и ткани, а в моче создает концентрации, во много раз превышающие минимальные ингибирующие концентрации для большинства возбудителей ИМП. Значимым преимуществом цефиксима является режим приема 1 раз в сутки, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению. Отдельно следует подчеркнуть высокую безопасность

цефиксима, подтвержденную результатами клинических испытаний, выполненными более чем у 40 тыс. пациентов, в том числе постмаркетинговых исследований, включивших более 35 тыс. больных.

На сегодня накоплена достаточная доказательная база эффективности цефиксима в лечении ИМП.

В несравнительном пилотном исследовании с участием 154 женщин с острым неосложненным циститом клиническая эффективность цефиксима (200 мг 2 раза в сутки) составила 98,9%, бактериологическая — 97,9% (М. Togashi et al., 1989). В другой аналогичной работе (92 пациентки) указанные параметры были схожими — 98 и 93% соответственно (Т. Sonoda et al., 1989).

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в Испании, участвовали 144 женщины в возрасте 18–75 лет, страдавшие острым неосложненным пиелонефритом. Первая группа (72 пациентки) получала лечение цефтриаксоном в дозе 1 г/сут. 72 больным второй 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% пациенток соответственно, бактериологическое — у всех участниц (М. Sanchez et al., 2002).

В исследовании В.В. Рафальского и соавт. (2008) продемонстрирована высокая активность цефиксима в отношении штаммов уropатогенной *E. coli* по сравнению с ципрофлоксацином. Частота выявления чувствительных штаммов составила 98,9 и 88,9% соответственно. При этом МПК₉₀ в отношении *E. coli* для цефиксима оказалась существенно ниже, чем для ципрофлоксацина, — 0,5 и 6,4 мг/мл соответственно. Авторы делают вывод о том, что цефиксим может рассматриваться как один из препаратов выбора для терапии внебольничных ИМП.

В исследовании, проведенном в Германии и включившем 80 женщин в возрасте 18–35 лет с неосложненными ИМП, в результате однократного приема цефиксима 400 мг, офлоксацина 200 мг, триметоприма/сульфаметоксазола 960 мг или плацебо бактериологическое излечение достигнуто в 89,4; 89,4; 84,2 и 26,3% случаев соответственно (Н.В. Asbach et al., 1991).

В двойном слепом многоцентровом исследовании А. Igarani и соавт. сравнивали 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% случаев соответственно.

В исследовании W.W. Но и соавт. приняли участие 45 пациентов с осложненными ИМП. Первая группа (n=23) получала цефтибутен в дозе 400 мг/сут, вторая группа (n=22) — цефиксим 400 мг/сут. Лечение продолжалось от 10 до 14 дней. Показатели клинической (78,3 и 77,3%) и бактериологической (52,2 и 63,3%) эффективности существенно не различались.

Значимым преимуществом цефиксима является возможность его назначения при переходе на пероральный прием в рамках ступенчатой антибиотикотерапии. В исследовании французских авторов, включившем 95 больных

с тяжелыми инфекциями верхних мочевых путей, сопоставляли эффективность двух терапевтических схем: цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 4 дней, затем 1 г/сут внутримышечно или внутривенно на протяжении 11 дней; цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 4 дней с последующим переходом на цефиксим 400 мг/сут на протяжении 11 дней. Клиническое выздоровление по завершении лечения наблюдали у 47 из 48 больных на фоне применения цефтриаксона и у 44 из 47 пациентов, получавших ступенчатую терапию, включающую цефиксим, без статистически значимой разницы между группами.

В.В. Галкин и соавт. (2012) провели проспективное рандомизированное клинико-экономическое исследование эффективности 5-дневных курсов терапии цефиксимом и ципрофлоксацином у 104 пациенток с острым неосложненным циститом. Эрадикация уropатогенов на 2-м визите (8-й день) отмечалась в 95,9; 55,6 и 71,4% случаев у пациенток из группы 1 (цефиксим), группы 2а (ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в сутки) и группы 2б (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки) соответственно. При этом коэффициент «стоимость/эффективность» был наиболее выгодным в группе цефиксима.

Исследование эффективности и переносимости цефиксима при пиелонефрите у беременных предусматривало детальное изучение этого препарата у госпитализированных пациенток (в сравнении с цефотаксимом) и у больных, находящихся на амбулаторном лечении. Госпитализированные беременные с пиелонефритом средней степени тяжести были рандомизированы в две группы по 15 пациенток в каждой: первая группа получала цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в сутки, вторая — цефотаксим внутримышечно по 1 г 2 раза в сутки. Курс лечения — 12 дней. Эффективность проводимой терапии в обеих группах составила 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.

В исследовании О.И. Карпова и соавт. (2005) продемонстрирована высокая клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима при назначении в дозе 400 мг/сут в течение 6 дней в амбулаторных условиях у беременных с неосложненным пиелонефритом и слабовыраженными проявлениями интоксикации.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности цефиксима при пиелонефритах у детей (Р. Bloomfield, Е. Hodson, J. Craig, 2005). Анализ исследований, охвативших 2812 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, показал, что антибиотик не только имеет высокий клинический и бактериологический рейтинг, но и предупреждает рецидивы заболевания. При тяжелых процессах цефиксим можно включать в схемы ступенчатой терапии после 3–4-дневного внутривенного введения других антибиотиков. Эффективность цефиксима при пиелонефритах у детей составляет не менее 92% и не отличается от таковой при использовании более дорогостоящих

цефалоспоринов (F. Gok, A. Duzova, E. Baskin et al., 2001). Надежность эрадикационного эффекта цефиксима продемонстрирована и у взрослых больных с инфекцией мочевой системы (F.W. Goldstein, 2000).

На высокую эффективность цефиксима в лечении ИМП указывается в исследовании С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванова (2007). В исследовании принимали участие 60 детей — 20 пациентов с острым неосложненным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек, 20 больных с хроническим неосложненным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек и 20 пациентов с хроническим циститом в стадии обострения. Клинико-лабораторная эффективность применения Цефикса была оценена как высокая у 95% детей с острым пиелонефритом и у 90% пациентов с хроническим циститом и пиелонефритом, у остальных детей эффективность лечения соответствовала критериям удовлетворительных результатов. При этом авторы отмечают, что представители грамотрицательной флоры проявили высокую чувствительность к цефиксиму: *E. coli* — 100%, *Enterobacter spp.* — 98%, *K. pneumoniae* — 93%. При этом 84% штаммов *P. mirabilis*, 85% — *S. aureus* и 84% — *P. aeruginosa* также были чувствительны к цефиксиму.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 306 детей в возрасте от 1 мес до 2 лет с ИМП и лихорадкой, продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии, так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после 3-дневного лечения цефтриаксоном. Стерильность мочи была достигнута через 25 и 24 ч от начала терапии соответственно. Через 6 мес после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно (А. Hoberman et al., 1999).

В руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015) цефиксим рекомендуется применять при остром неосложненном цистите, остром неосложненном пиелонефрите, остром бактериальном простатите, остром эпидидимите, тяжелых и осложненных ИМП (в том числе после трансплантации почки), фебрильных неосложненных ИМП у детей, а также для периоперационной антибиотикопрофилактики.

Цефиксим может применяться при нарушении функции почек: у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 20 мл/мин используется обычная доза препарата, при клиренсе креатинина < 20 мл/мин — половинная суточная доза.

В педиатрической урологии цефиксим в форме суспензии может назначаться детям с 6-месячного возраста. Препарат считается безопасным для применения в период беременности (категория В по классификации FDA).

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и безопасности цефиксима в лечении ИМП. В условиях растущей резистентности уropатогенов к другим антибактериальным агентам цефиксим может рассматриваться в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии широкого спектра ИМП.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Александр Грек

