

© Коллектив авторов, 2010

Н.А. Геппе, И.А. Дронов, У.С. Малявина, Е.Ю. Афонина

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕФИКСИМА ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Применяли цефиксим (Супракс®) в виде суспензии у 36 детей в возрасте от 1 до 12 лет для эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей: острый тонзиллит, обострение хронического тонзиллита, острый средний отит, острый риносинусит, обострение хронического риносинусита, острый бронхит. Препарат назначался в суточной дозе 5,6–10 мг/кг ($m=7,2\pm 1,0$) в 1–2 приема, длительность терапии составляла от 5 до 10 дней ($m=6,8\pm 1,4$). Улучшение состояния и самочувствия отмечалось у всех больных уже к 3-му дню терапии. К 10-му дню терапия у 29 детей (80,5%) полностью отсутствовали признаки заболевания, у 7 детей (19,4%) наблюдалось стойкое улучшение. Нежелательные реакции отмечались у 3 больных (8,3%) в виде диареи, протекавшей нетяжело и не требовавшей отмены препарата.

Ключевые слова: дети, инфекции дыхательных путей, цефиксим, острый тонзиллит, хронический тонзиллит, острый средний отит, острый риносинусит, хронический риносинусит, острый бронхит.

Cefixime (Suprax) was used as suspension for empiric treatment of community – acquired infections of respiratory tract (acute tonsillitis, relapse of chronic tonsillitis, acute otitis media, acute rhinosinusitis and relapse of chronic rhinosinusitis, acute bronchitis) in 36 children aged 1–12 years. Daily dosage was 5,6–10 mg/kg ($m=7,2\pm 1,0$) 1–2 times, duration of treatment was 5–10 days ($m=6,8\pm 1,4$). Objective state and feeling of patients improved after 3 days of therapy in all cases. Signs of diseases were completely absent after 10 days of treatment in 29 patients (80,5%), and significantly reduced in 7 patients (19,4%). Adverse reactions occurred in 3 patients (8,3%) and presented as mild diarrhea which was not need in drug with drawal.

Key words: children, respiratory tract infections, Cefixime, acute tonsillitis, chronic tonsillitis, acute otitis media, acute rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, acute bronchitis.

В современных условиях антибактериальная терапия у детей в большинстве случаев проводится в амбулаторных условиях. Приблизительно в 80% случаев показаниями для назначения антибиотиков являются инфекции дыхательных путей. При этом одним из основных принципов проведения антибактериальной терапии у детей в амбулаторных условиях является использование перорального способа введения препарата и применение наиболее безопасных препаратов.

Цефалоспорины (ЦС) относятся к β -лактамным антибиотикам и являются наиболее обширным классом антибактериальных препаратов. ЦС обладают высокой эффективностью и безопасностью, благодаря чему занимают лидирующее место

среди антибиотиков по частоте применения, в том числе и при респираторных инфекциях у детей. Принято разделять ЦС на 5 поколений в зависимости от спектра действия. Первые 3 поколения представлены препаратами для парентерального и перорального применения, 2 последних – только препаратами для парентерального применения. Так же как и другие β -лактамы ЦС обладают бактерицидным действием. В целом от I к III поколению ЦС характерно расширение спектра действия в отношении грамотрицательных бактерий, но некоторое понижение активности в отношении грамположительных бактерий. ЦС имеют высокий профиль безопасности и обладают широким терапевтическим диапазоном.

Контактная информация:

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119881 г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Тел.: (495) 248-42-77, E-mail: gerpe@mmascience.ru

Статья поступила 26.06.10, принята к печати 2.09.10.

У пациентов с аллергией на пенициллины в 5–10% случаев может отмечаться перекрестная аллергия на ЦС. Однако это относится прежде всего к ЦС I поколения [1].

Антибиотик цефиксим (Супракс®) относится к ЦС III поколения для перорального применения. Препарат обладает высокой активностью в отношении многих клинически значимых грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, кишечных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и др.), *Neisseria spp.* Также препарат высоко активен в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и пенициллин-чувствительным штаммам *Streptococcus pneumoniae*. Цефиксим обладает хорошей биодоступностью (около 50%) и создает высокую сывороточную концентрацию после приема внутрь. Препарат создает эффективные концентрации в тканях, в том числе в слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете и легочной ткани. Пиковая концентрация в сыворотке крови достигается приблизительно через 4 ч после приема, а в тканях – через 6,7 ч. Важным отличием цефиксима от других пероральных ЦС является длительный период полувыведения (3–4 ч), что дает возможность применять препарат 1 раз в сутки [1–2].

В соответствии со спектром антимикробной активности и фармакокинетическими параметрами основным показанием для применения цефиксима являются внебольничные инфекции как верхних, так и нижних дыхательных путей, в том числе у детей. Препарат Супракс® выпускается в виде капсул и гранул для приготовления суспензии, что дает возможность использовать его у детей раннего возраста (с 6 месяцев).

Для оценки клинической эффективности и безопасности цефиксима (Супракс®) в качестве эмпирической терапии инфекций дыхательных путей мы применяли препарат у 36 детей в воз-

расте от 1 до 12 лет обоих полов. В амбулаторных условиях получали лечение 25 детей (69,4%), в стационаре – 11 (30,6%). Препарат назначали в виде суспензии 1 или 2 раза в день. Суточная доза определялась возрастом ребенка: до 2 лет она составляла 2,5–4 мл суспензии (50–80 мг), в 2–4 года – 5 мл суспензии (100 мг), в 5–11 лет – 6–10 мл суспензии (120–200 мг). Данные о пациентах и проводимой антибактериальной терапии представлены в табл. 1.

Для оценки клинической динамики состояния детей, получавших цефиксим, была применена балльная шкала. Согласно шкале нарушение состояния каждого ребенка оценивали от 0 до 3 баллов по 6 критериям:

- трем общим для всех нозологий – лихорадка, самочувствие и болевой синдром;
- трем основным специфическим показателям, характерным для каждой нозологии (для тонзиллита – гиперемия и налеты на миндалинах, реакция регионарных лимфоузлов; для среднего отита – снижение слуха, выделение из уха и изменения при отоскопии; для риносинусита – нарушение носового дыхания, выделения из носа и изменения при риноскопии, для бронхита – кашель, затруднение дыхания и изменения при аускультации легких).

Каждому пациенту оценку проводили 4 раза: до начала антибактериальной терапии, на 3-й, 7-й и 10-й день от назначения антибактериальной терапии. Максимальная возможная сумма оценки – 18 баллов.

У 18 из 36 пациентов была также оценена динамика показателей общего анализа крови: сравнивали уровень лейкоцитов и СОЭ до начала антибактериальной терапии и через 8–10 дней от назначения цефиксима.

В ходе исследования была оценена безопасность и переносимость цефиксима. Для этого регистрировали нежелательные реакции, возникшие на фоне использования препарата – их характер и выраженность, а также необходимость в отмене препарата.

У всех больных на фоне применения цефиксима было отмечено улучшение состояния и уменьшение симптомов заболевания.

Таблица 1

Данные о пациентах и проводимой антибактериальной терапии

Диагноз	n	Возраст, годы	Пол (м/ж)	Суточная доза цефиксима, мг/кг	Длительность терапии, дни
Острый тонзиллит	4	3–12 (m=6,5±2,9)	7/3	5,6–8 (m=6,5±0,7)	10
Обострение хронического тонзиллита	6				5–7
Острый средний отит	10	2–8 (m=4,7±2,3)	5/5	6–9 (m=7,1±1)	5–7 (m=6,4±1)
Острый риносинусит	5	5–11 (m=8,3±2,1)	3/3	6,5–8,6 (m=7,5±0,8)	5
Обострение хронического риносинусита	1				7
Острый бронхит	10	1–12 (m=6,1±3,4)	6/4	6,3–10 (m=7,8±1)	5–7 (m=6,3±0,9)
Итого	36	1–12 (m=8,3±2,1)	21/15 (58,3%/41,7%)	5,6–10 (m=7,2±1)	5–10 (m=6,8±1,4)

Тонзиллит. До начала антибактериальной терапии у всех 10 больных отмечались боли в горле и гиперемия миндалин, у большинства пациентов было существенно нарушено самочувствие, выявлялись гнойное содержимое в лакунах и увеличение регионарных лимфоузлов. У всех пациентов отмечалась лихорадка: при остром тонзиллите она была более выражена ($37,4-39,2^{\circ}\text{C}$), чем при хроническом тонзиллите ($37,1-38,5^{\circ}\text{C}$). Через 3 дня после назначения цефиксима у всех пациентов была отмечена положительная динамика: улучшилось самочувствие, уменьшились или прекратились боли в горле, уменьшились изменения со стороны миндалин, у 5 больных нормализовалась температура тела. На 7-й день после начала терапии у всех пациентов была нормальная температура тела. Однако у всех пациентов, кроме одного, еще отмечались умеренные локальные проявления заболевания. Через 10 дней у 7 пациентов были полностью купированы все симптомы заболевания, а у 3 детей с хроническим тонзиллитом сохранялись увеличение регионарных лимфоузлов и/или незначительная гиперемия миндалин. У ребенка 3 лет с острым тонзиллитом с 4-го по 10-й день лечения отмечалось разжижение стула и его учащение до 3–4 раз в сутки.

Острый средний отит. До начала лечения у всех больных было нарушено самочувствие, отмечались повышение температуры тела ($37,4-38,8^{\circ}\text{C}$), жалобы на боли в ухе, при отоскопии выявлялись отек и гиперемия барабанной перепонки. У 3 пациентов также отмечалось снижение слуха. Через 3 дня от начала лечения у всех пациентов наблюдалась значительная положительная динамика: улучшилось самочувствие, уменьшились или прекратились боли в ухе, только у 3 пациентов сохранялась субфебрильная температура. Через 7 дней у всех пациентов была нормальная температура тела, у 6 детей полностью исчезли симптомы заболевания. На 10-й день после начала терапии у 2 пациентов сохранялись только незначительные изменения при отоскопии. Нежелательных явлений на фоне приема цефиксима у детей с острым средним отитом не отмечено.

Риносинусит. До начала антибактериальной терапии у всех 6 больных отмечались лихорадка ($37,3-38,7^{\circ}\text{C}$), значительное нарушение самочувствия, заложенность носа и слизисто-гнойное отделяемое из носа, выявлялись выраженные изменения при риноскопии. Через 3 дня после начала лечения цефиксимом у всех детей наблюдалась положительная динамика: улучшилось самочувствие, уменьшился объем отделяемого из носа. Однако у 5 из 6 пациентов сохранялась субфебрильная температура тела. На 7-й день от начала терапии у всех пациентов была нормальная температура тела, но еще сохранялись умеренные локальные проявления заболевания. Через 10 дней у всех детей отсутствовали симптомы заболе-

вания. Нежелательных явлений на фоне приема цефиксима у детей с риносинуситом не отмечено.

Острый бронхит. До начала лечения у всех 10 больных было нарушено самочувствие, отмечались повышение температуры тела ($37,2-39^{\circ}\text{C}$), сильный кашель (в большинстве случаев с отделением гнойной мокроты), при аускультации легких определялись жесткое дыхание и/или влажные хрипы). У 2 пациентов отмечались признаки бронхиальной обструкции. Через 3 дня от начала лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика: улучшилось самочувствие, уменьшились кашель и изменения при аускультации, только у 3 пациентов сохранялась субфебрильная температура тела. Через 7 дней только у одного пациента было отмечено повышение температуры тела, но у 9 детей сохранялись симптомы заболевания (редкий кашель, единичные хрипы при аускультации легких). На 10-й день после начала терапии у 7 детей полностью отсутствовали признаки заболевания, у 3 пациентов отмечался редкий кашель. У 2 детей была отмечена умеренная диарея, не требовавшая отмены терапии: у ребенка 2 лет с 3-го дня лечения и у ребенка 4 лет с 5-го дня лечения.

Улучшение состояния у пациентов на фоне антибактериальной терапии отражалось существенным снижением оценки по балльной шкале (рис. 1). До начала антибактериальной терапии нарушение состояния пациентов в среднем было оценено в $10,6 \pm 2,6$ баллов (от 5 до 17). Уже через 3 дня после начала применения цефиксима средний балл был достоверно ниже и составил $4,7 \pm 2,3$ (от 1 до 11 баллов). В дальнейшем, по мере улучшения состояния пациентов и исчезновения симптомов заболевания значения балльной оценки продолжали значительно снижаться: через 7 суток от начала терапии они составили в среднем $1,36 \pm 1,1$ баллов (от 0 до 5), а через 10 дней – $0,33 \pm 0,76$ баллов (от 0 до 3). Необходимо отметить, что на фоне терапии цефиксимом более быстро происходило уменьшение общих признаков заболевания (лихорадки, нарушения самочувствия, болевого синдрома).

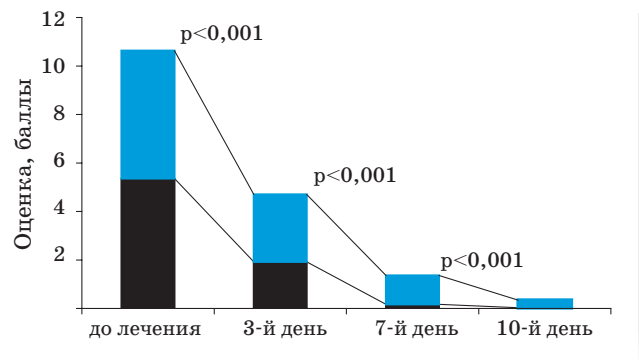


Рис. 1. Балльная оценка клинической динамики состояния детей на фоне применения цефиксима. ■ – общие симптомы, ■ – специфические симптомы.

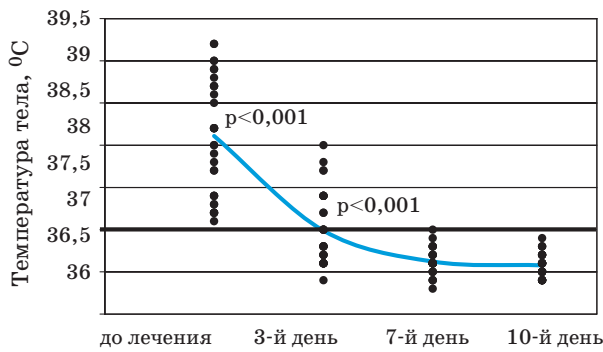


Рис. 2. Динамика температуры тела у детей, получавших цефиксим.

Отдельно мы проанализировали динамику температуры тела больных на фоне антибактериальной терапии (рис. 2). До начала лечения цефиксимом повышение температуры тела отмечали всех пациентов: от 37,1 до 39,2 °C ($m=38,1 \pm 0,7$ °C). Уже к 3-му дню применения цефиксима температура тела у 20 из 36 больных (55,6%) нормализовалась ($m=37 \pm 0,4$ °C). В среднем нормализация температуры тела на фоне терапии цефиксимом происходила через $3,4 \pm 1,4$ дня. На 7-й день после начала антибактериальной терапии только у одного пациента с бронхитом сохранялась низкая субфебрильная температура, на 10-й день у всех пациентов температура тела была нормальной ($m=36,6 \pm 0,1$ °C).

На фоне применения цефиксима отмечена существенная положительная динамика показателей общего анализа крови — уровня лейкоцитов и СОЭ. До начала антибактериальной терапии лейкоцитоз отмечался у 16 из 18 обследованных больных ($10,1-17,1 \cdot 10^9/\text{л}$, средний уровень — $12,58 \pm 2,56 \cdot 10^9/\text{л}$). После завершения курса терапии уровень лейкоцитов достоверно снизился ($p < 0,001$) и только у 3 больных сохранялся незначительный лейкоцитоз ($10,2-10,7 \cdot 10^9/\text{л}$, средний уровень — $8,13 \pm 1,68 \cdot 10^9/\text{л}$). Также, до начала антибактериальной терапии увеличение СОЭ было у 16 из 18 обследованных больных ($11-39$ мм/ч, среднее значение $16,39 \pm 9,25$ мм/ч). После завершения курса терапии показатель СОЭ достоверно снизился ($p < 0,001$) и только у 4 больных сохранялось увеличение СОЭ ($11-25$ мм/ч, среднее значение $9,61 \pm 5,79$ мм/ч).

Таким образом, к 10-му дню от начала антибактериальной терапии положительная динамика была отмечена у всех 36 пациентов: у 29 детей (80,5%) констатировано полное исчезновение клинических признаков заболевания, а у 7 детей (19,4%) наблюдалось стойкое улучшение.

Переносимость цефиксима была хорошая: нежелательные явления отмечены у 3 больных (8,3%) в виде диареи. При этом во всех случаях диарея возникала в первые дни лечения, была не

тяжелая, протекала без признаков колита и проходила самостоятельно практически сразу после завершения курса лечения. Это дает основание предполагать, что диарея имела неинфекционный генез и была связана с послабляющим эффектом цефиксима. Ни в одном случае не требовалась отмена терапии.

Проведенное нами клиническое исследование показало высокую эффективность цефиксима в качестве эмпирической терапии при инфекциях, в этиологической структуре которых основное место занимают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*.

В отношении пневмококка цефиксим сохраняет высокую активность только против пенициллинчувствительных штаммов. Поэтому эмпирическое использование антибиотика при инфекциях, часто вызываемых пневмококком (острый средний отит, риносинусит, внебольничная пневмония), рекомендуется в регионах с низкими показателями распространенности пенициллинрезистентных штаммов [2].

По данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, цефиксим сохраняет высокую активность в отношении 93,2% штаммов *S. pneumoniae* (2,2% штаммов были умеренно резистентны, 4,6% — резистентны) [3]. В предыдущих аналогичных исследованиях (ПеГАС-I и ПеГАС-II) чувствительность пневмококка к цефиксиму не определялась. Но более 90% штаммов *S. pneumoniae* сохраняют чувствительность к пенициллину. При этом в динамике уровень резистентности пневмококка к пенициллину не только не увеличился, а даже несколько уменьшился: с 9,7 до 8,1% [4]. Результаты данных исследований свидетельствуют в пользу возможности использования цефиксима для эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей.

Исследования последних лет, проведенные в разных странах, однозначно показывают, что цефиксим является наиболее активным пероральным препаратом в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, он не уступает (или даже превосходит) активность парентеральных антибиотиков, к нему сохраняют высокую чувствительность >99,8% штаммов [5–7].

Важно отметить, что 100% чувствительность была отмечена и среди штаммов *H. influenzae*, выделенных из очагов инфекций у детей с острым средним отитом, риносинуситом и инфекциями нижних дыхательных путей [8]. В условиях роста доли штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β -лактамазы, пероральные ЦС III поколения, и прежде всего цефиксим, рассматриваются как альтернативные препараты для стартовой антибактериальной терапии внебольничных инфекций верхних дыхательных путей [9].

Также имеются данные, что чувствительность к цефиксиму сохраняется практически у 100% штаммов основного возбудителя тонзиллита – *S. pyogenes* [5].

Эффективность и безопасность цефиксима в лечении инфекций дыхательных путей у детей подтверждена в многочисленных доказательных исследованиях. В научной литературе представлен ряд рандомизированных контролируемых исследований, в которых была установлена высокая эффективность цефиксима у детей с острым средним отитом. Показано, что по клинической эффективности препарат не уступает другим β-лактамным антибиотикам – ко-амоксиклаву и цефаклору [10–11]. Также установлено, что у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима не уступает пенициллину, который остается препаратом выбора для инфекций, вызванных *S. pyogenes* [12].

В ряде российских исследований также была показана высокая эффективность цефиксима в лечении респираторных инфекций у детей. Клиническая эффективность цефиксима у детей

с обострением хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний составляет 88,6%. Также наблюдалась высокая микробиологическая эффективность (эрадикация основного возбудителя *H. influenzae* была достигнута в 94% случаев, *S. pneumoniae* – в 74,4% случаев). При этом, неблагоприятных побочных эффектов на фоне приема препарата не отмечалось [13].

Также в научной литературе представлен положительный опыт применения цефиксима при инфекции нижних дыхательных путей у детей в амбулаторных условиях [14]. Клиническая эффективность цефиксима при остром среднем отите и остром риносинусите у детей составляет 93,3%. При этом был отмечен высокий профиль безопасности и удобство однократного применения [15].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности цефиксима у детей. Цефиксим (Супракс®) может быть рекомендован для эмпирической терапии различных внебольничных инфекций дыхательных путей в педиатрической практике, в том числе у детей первых лет жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная терапия. М.: Боргес, 2002: 432.
2. Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (3): 270–282.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010: 106с. www.antibiotic.ru/files/pdf/metod/cap.pdf
4. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. 2006; 8 (1): 33–47.
5. Schito GC, Georgopoulos A, Prieto J. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. J. Antimicrob. Chemother. 2002; 50 (Suppl. 1): 7–11.
6. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 52 (5): 229–246.
7. Harrison CJ, Woods C, Stout G et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 2009; 63 (3): 511–519.
8. Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. Paediatr Drugs. 2008; 10 (6): 391–397.
9. Hedrick JA. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. Expert Rev Anti-infective Ther. 2010; 8 (1): 15–21.
10. Harrison CJ, Chartrand SA, Pichichero ME. Microbiologic and clinical aspects of a trial of once daily cefixime compared with twice daily cefaclor for treatment of acute otitis media in infants and children. Pediatr Infect Dis. 1993; 12 (1): 62–69.
11. Gooch WM, Philips A, Rhoades R. et al. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. Pediatr. Infect. Dis. 1997; 16 (Suppl. 2): 21–24.
12. Adam D, Hostalek U, Traster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V. Klin Padiatr. 1996; 208 (5): 310–313.
13. Серeda Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К. Эффективность цефалоспоринов III поколения цефиксима (супракс) при заболеваниях органов дыхания у детей. Леч. врач. 2004; 1: 31–34.
14. Сорока Н.Д., Власова Т.Г. Пероральные цефалоспорины в лечении инфекций нижних дыхательных путей у детей: опыт применения препарата «Супракс» (цефиксим). Consilium Medicum (Приложение Педиатрия). 2004; 2: 41–44.
15. Балясинская Г.Л., Борисова Е.М. Пероральные цефалоспорины 3-го поколения в лечении острых инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей раннего возраста. Педиатрия. 2009; 88 (3): 89–91.