© Постников С.С., 2009

С.С. Постников

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЦЕФИКСИМА (СУПРАКСА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

Автор отмечает высокую клиническую эффективность нового в отечественной клинической практике орального цефалоспорина III поколения – Цефиксима (Супракса). Препарат является хорошей альтернативой Амоксициллину в стартовой терапии неосложненной пневмонии и кишечных инфекций, отличается высокой безопасностью, малым влиянием на микрофлору кишечника и невысокой ценой.

Ключевые слова: *дети, антибактериальная терапия, цефалоспорины, Супракс.*

Author notes high clinical efficacy of new in Russian clinical practice cephalosporine III generation Cephixim (Suprax). This preparation is good alternative of Amoxicillin in initial therapy of noncomplicated pneumonia and infectious diarrhea. Suprax is characterized by high safety and by low influence upon intestinal microflora.

Key words: *children, antibiotic therapy, cephalosporines, Suprax.*

Требования к лекарственным средствам (ЛС), применяемым у детей, являются особенно строгими. Помимо необходимой и доказанной эффективности, а также оптимальных фармакокинетических (ФК) характеристик, особое внимание уделяется безопасности препарата, удобству лекарственной формы, приемлемым (и даже привлекательным) вкусовым и цветовым качествам. Именно этими качествами отличается Цефиксим (Супракс).

Цефиксим (Супракс) является первым оральным цефалоспорином III поколения. Его биодоступность (F) составляет 40–50% и не изменяется

Контактная информация:
Постников Сергей Сергеевич – д. м. н., проф. каф. клинической фармакологии РГМУ
Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 936-90-68, **E-mail:** clinpharm@rambler.ru
Статья поступила 15.09.09, принята к печати 23.09.09

(в отличии от цефуроксима) приемом пищи, лишь несколько удлиняется время достижения максимальной концентрации.

Еще одной важной ФК-характеристикой Цефиксима является длительный (3–4 ч) период полуэлиминации (наибольший среди пероральных цефалоспоринов), что дает возможность его одно-кратного приема в день. Это, в совокупности с другими его качествами, такими как наличие двух лекарственных форм – таблетки и суспензия с клубничным вкусом, – значительно повышают комплаентность больных детей и снижает, в частности, нематериальные (неосязаемые) затраты, обусловленные дискомфортом при парентеральном введении препарата.

Любая антибактериальная терапия вызывает изменения нормальной фекальной микрофлоры. Цефиксим отличает низкий биологический эффект – минимальное ингибирующее влияние на резидентную флору толстой кишки у детей – основу колонизационной резистентности как одного из компонентов общего иммунитета организма [1].

Частота значимых нежелательных побочных реакций (НПР) (в основном гастроинтестинальных) не превышает 2% (постмаркетинговое исследование 9568 детских и взрослых назначений), что сопоставимо с переносимостью других β-лактамов, а длительность основных симптомов НПР редко превышает 3–4 дня. Наиболее выраженные НПР служат причиной отказа от приема препарата в 3,9%, но пациенты к этому времени часто успевают завершить 5-дневный курс лечения [2, 3].

Ограничения к применению:

1) отсутствие активности по отношению к золотистому стафилоккоку, анаэробам, псевдомонадам;

2) неизученная эффективность и безопасность у детей до 6-месячного возраста;

3) непереносимость пенициллинов [4].

Накопленный к настоящему времени (в клинической, в т. ч. педиатрической, практике с 1986 г.) мировой опыт применения Цефиксима достаточен для оценки его преимуществ и недостатков, а также для определения показаний к его применению.

Являясь антибиотиком (АБ) широкого спектра действия, Цефиксим обладает сбалансированной активностью против ведущих возбудителей инфекций нижних дыхательных путей и кишечника [4].

Другим свойством препарата, необходимым для успешного лечения инфекции какой-либо локализации, является его способность накапливаться в органе-мишени.

Цефиксим характеризуется хорошим тканевым проникновением, составляющим 132,6% при кажущемся объеме распределения в 20 л [5].

Концентрация в слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете и мокроте составляет соответственно 35–40%, 10–20% и 0–4%. Через 8,4 ч после приема Цефиксима накопление препарата в легочной ткани находится в пределах терапевтических концентраций для значимых патогенов внебольничной пневмонии (после 6 месяцев – возраста, разрешенного применения Цефиксима), которыми являются *Str. pneumonia, H. influenze* [6, 7].

О высоком потенциале Цефиксима свидетельствуют результаты исследования Alexander Project. По данным за 1998–2000 гг., минимальная пороговая концентрация (МПК) 50/90 Цефиксима в отношении пневмококка в России составила 0,25–0,5 мкг/мл, что укладывается в диапозон чувствительности – МПК≤1 мкг/мл [2].

Известная высокая активность Цефиксима против *Haemophilus spp.* (в т. ч. против ампициллин-резистентных и β-лактамаза-продуцирующих штаммов) со временем не утрачивается (в отличие от других β-лактамов). Это связывается с эффективным преодолением распространенных механизмов устойчивости (продукция β-лактамаз) и высокой степенью сродства к пенициллинсвязывающим белкам.

О возможностях Цефиксима свидетельствуют исследования клинических штаммов *H. influenzae.* из 11 европейских стран, которые показали, что по антигемофильной активности Цефиксим не уступает респираторным фторхинолонам и в 32 раза превышает таковую Цефуроксима и в 128 раз – Цефаклора [2].

По данным [6], большинство инфекций нижних дыхательных путей в современных условиях имеет среднетяжелое течение и может поэтому лечиться дома, что удешевляет лечение и важно также в психологическом плане для больного.

Ведущие позиции в этиологии внебольничной пневмонии у детей старше 6 месяцев по-прежнему занимают *Str. pneumonia, H. influenzae*, вот почему в отечественных рекомендациях в качестве стартового препарата рекомендуется Амоксициллин (Амоксиклав) или макролиды в случае атипичных возбудителей [7, 8].

Между тем еще в 1986 и 1991 гг. японскими исследователями [9, 10], а также [11] были продемонстрированы превосходные клинико-бактериологические характеристики Цефиксима при лечении амбулаторной пневмонии (при лучшей, чем у Цефаклора и Амоксициллина активности против *H. influenzae*). Отмечена была также и хорошая переносимость [10]: 2 случая (на 224 ребенка) «нижней» диспепсии (разжиженный стул и диарея).

В сравнительном исследовании [12] Супракс–Амоксиклав (с предварительным парентеральным введением Цефриаксона в течение 2 дней в каждой группе) при лечении амбулаторной пневмонии у детей 6 мес – 5 лет было показано превосходство Супракса: его клинический эффект оказался равным 100% против 94% у Амоксиклава.

В последующем эффективность Цефиксима при инфекциях нижних дыхательных путей была подтверждена Е.В. Середой и соавт. [13] при совокупной клинической эффективности 88,6% и бактериологической – 89,4% (*H. influenzae, B. catarralis, Str. pneumonia*). Эти цифры несколько хуже зарубежных, но надо учесть, что у Е.В. Середы и со-

авт. когорта стационарных больных была представлена в основном детьми с хроническими бронхолегочными заболеваниями (46 из 61). Очень важно и то, что при этом не отмечалось побочных эффектов (ПЭ).

Сходные данные по эффективности Цефиксима (хотя и на меньшей выборке – 13 амбулаторных больных) приводит другой отечественный автор [6]. Полное выздоровление (затяжной бронхит, острая пневмония) наступило у 77% больных уже к 7-му дню лечения и ни одному больному не потребовалось дополнительного курса антибиотика (АБ). АБ-ассоциированная гастроинтестинальная симптоматика (тошнота, рвота, разжиженный стул) наблюдались у одного больного, однако к тому времени пневмония разрешилась и назначения нового АБ не потребовалось.

Наиболее обстоятельные данные о лечении Цефиксимом кишечных инфекций представлены Тихомировой и соавт. [14]. Клинико-бактериологическую эффективность и переносимость Цефиксима изучали у 25 детей 8 мес – 6 лет с кишечной инфекцией. Показаниями для назначения Цефиксима явились резистентность или низкая чувствительность к ампициллину или гентаминцину выделенных культур как облигатных (шигеллы, эшерихин, сальмонеллы), так и условных (протеоз, клебсиеллез) патогенов. 15 детей получали Цефиксим в виде монотерапии, а 10 – в составе ступенчатой терапии (из-за наличия рвоты: первые 2 суток внутримышечно Цефотаксим, затем Цефиксим). В обоих случаях Цефиксим назначался в виде суспензии 8 мг/кг в 2 приема, а общая продолжительность лечения составила 7 дней. Была показана хорошая клиническая эффективность обоих режимов дозирования, однако более скорое обратное развитие явлений гемоколита и диареи наблюдалось при монотерапии Цефиксимом, что авторы объясняют непосредственно местным более длительным действием АБ. Эрадикацию возбудителей регистрировали у 22 из 25 больных (80%). Любопытным в этом исследовании является тот факт, что выделенные авторами из фекалий больных 5 штаммов *S. aureus* оказались чувствительными к Цефиксиму. Еще более высокая (100%) эрадикация кишечных патогенов Цефиксимом показана тайваньскими исследователями [15], правда, на меньшей выборке – 4 больных.

Говоря о переносимости Цефиксима, авторы [14] отмечают тот факт, что этот АБ практически не оказывал ингибирующего влияния на резистентную флору толстой кишки (хотя всасывается только половина дозы препарата) и лишь у 2 детей с отягощенным аллергическим анамнезом отмечалось небольшое усиление местных атопических проявлений, не потребовавшее отмены препарата.

В другой интересной работе отечественных авторов [16], помимо клинико-бактериологической эффективности Цефиксима, у 49 детей 1–5 лет с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) (шигеллез, сальмонеллез, энтеробактериоз) производился фармакоэкономический анализ. Оказалось, что монотерапия Цефиксимом в сравнении с Цефотаксимом (при одинаковой эффективности в течение 7 дней) почти в 4 раза дешевле – соответственно 128 руб. 45 коп. и 484 руб. 84 коп.

Влияние Цефиксима (как любого другого АБ) на биоценоз кишечника представляет собой отдельную проблему в силу ее важности: возможное подавление индигенной флоры с нарушением колонизационной резистентности, вероятностью в связи с этим развития АБ-ассоциированной диареи и ее наиболее тяжелого варианта – псевдомембранного колита с высоким уровнем смертности.

Изменения кишечной флоры могут быть нескольких видов: 1) элиминация или редукция нормальной флоры; 2) появление новой, прежде не определявшейся флоры; 3) усиление резистентности части флоры.

Проведенное американскими авторами [17] сравнительное (Цефиксим – Цефаклор по 14 дней каждый) исследование (здоровые добровольцы) на эту тему показало, что хотя Цефиксим и оказывал большее, чем Цефаклор, влияние на аутофлору, элиминируя клостридии и уменьшая количество бифидобактерий и эшерихий (единственный статистически значимый показатель), избыточного роста другой флоры не наблюдалось. Исследователи связывают этот феномен с изначальным присутствием в фекалиях добровольцев стретоккока группы D, который, по их мнению, оказывает сдерживающее влияние на рост конкурентной флоры. Ни в одном случае в обеих группах не наблюдалось появления резистентных штаммов.

Таким образом, проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность нового для отечественной практики орального цефалоспорина III поколения – Цефиксима (Супракса). Наличие детской лекарственной формы (суспензии), высокая чувствительность основных этиологически значимых возбудителей «домашней» пневмонии и кишечных инфекций, возможность ступенчатой терапии – все это ставит Цефиксим в число перспективных (прежде всего для амбулаторного назначения) антибактериальных средств, например, как альтернатива Амоксициллину в стартовой терапии вышеперечисленных инфекций. Кроме того, его отмечают высокая безопасность и прежде всего низкое влияние на аутофлору кишечника, и приемлемая цена.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоусова Е.А.* Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему. Фарматека. 2009; 2 (176): 8–16.

2. *Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В.* Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. Клин. микробиол. и антимикр. химиотер. 2008; 10 (3): 189–201.

3. *Hausen T, Weidlich G, Schmitt J.* Safety and efficacy of

cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. Infection. 1995; 23 (suppl. 2): 65–69.

4. Супракс. Гедеон Рихтер. www.g-richter.ru.

5. *Stone JW, Liong G, Andrews JM, Wise R.* Cefixime, in vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. J. of Actimic. Chemother. 1989; 23: 221–228.

6. *Сорока Н.Д., Власова Т.Г.* Пероральные цефалоспорины в лечении инфекций нижних дыхательных путей: опыт применения препарата Супракс (цефиксим). Consilium medicum. Педиатрия – приложение. 2004; 6 (2): 13–16.

7. *Таточенко В.К. и др.* Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Клин. микробиол. и антимикр. химиотер. 2000; 2 (1): 77–87.

8. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* Современная антимикробная терапия. Consilium medicum. 2005; 7 (1): 3–27.

9. *Meguro H et al.* Clinical evaluation of cefixime in children. Ipn. J. Antibiot. 1986; 39 (4): 1007–1019.

10. *Iwai N et al.* Clinical evaluation of cefixime in pediatric respiratory tract infection. Ipn. J. Antibiot. 1991; 44 (1): 35–47.

11. *Riser WL et al.* Non comparative, open label, multicenter trial of cefixime for treatment of bacterial pharyngitis, cystitis and pneumonia in pediatric patients. Pediatr. Infect. DTS. J. 1987; 6 (10): 1002–1006.

12. *Amir I et al.* Comparative evaluation of cefexime versus Amoxicillion-clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia. Clinical Pediatrics. 1996; 35 (12): 629–633.

13. *Середа Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К.* Эффективность цефалоспорина III поколения цефиксима (Супракса) при заболеваниях органов дыхания у детей. Леч. врач. 2004; 1: 10–14.

14. *Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Кветная А.С., Железова Л.И.* Опыт использования пероральной формы цефалоспорина III поколения в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей. Consilium medicum. Педиатрия – приложение. 2006; 8 (2): 2–6.

15. *Горбачева Е.В., Троян О.В., Лущекова И.В. и др.* Ступенчатая антибактериальная терапия у детей с острыми кишечными инфекциями. Детские инфекции. 2006; 4–6 (приложение): 48.

16. *Lee PJ et al.* Efficacy and safety of oral cefixime therapy in common infections diseases in children. Ipn. J. Antibiot. 1991; 32 (3): 145–150.

17. *Finegold SM et al.* Bowel flora changes in human receiving cefixime (Cl 284, 635) or cefaclor. Antimic. Agents and Chemother. 1987; 31 (3): 443–446.