

ОБЗОРЫ

© БЕЛОБОРОДОВ В.Б., 2016

УДК 615.281.8.036.8

Белобородов В.Б.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФДИТОРЕНА ПИВОКСИЛА — НОВОГО ЦЕФАЛОСПОРИНА 3-й ГЕНЕРАЦИИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

*Широкое применение антибиотиков для приёма внутрь в амбулаторной практике сопровождается постепенным ростом резистентности к ним актуальных возбудителей. В отношении возбудителей инфекций дыхательных путей таковыми являются *Streptococcus pneumoniae* (резистентность к пенициллину, макролидам), *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (продукция бета-лактамаз, разрушающих природные и полусинтетические пенициллины). Универсальной активностью и устойчивостью к гидролизу в отношении указанных возбудителей обладают цефалоспорины 3-й генерации. Появление нового цефалоспорины 3-й генерации, предназначенного для приёма внутрь — цефдиторена пивоксила — обладающего высокими фармакокинетическими/фармакодинамическими свойствами, равной или превышающей препараты сравнения клинической эффективностью у больных синуситами, инфекциями кожи и мягких тканей, внебольничной пневмонией, обострением хронической обструктивной болезни легких, пиелонефритом, раскрывает новые возможности лечения указанных инфекций.*

Ключевые слова: антибиотики, цефдиторена пивоксил, инфекции дыхательной системы, уроинфекции.

Для цитирования: Белобородов В.Б. Клинические перспективы применения цефдиторена пивоксила - нового цефалоспорины 3 генерации для приёма внутрь. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(4): 219-225. DOI: 10.17816/EID40921

Beloborodov V.B.

CLINICAL PERSPECTIVES OF CEFditoren PIVOXIL — NEW ORAL THIRD GENERATION CEPHALOSPORIN

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, 2/1, BARRIKADNAYA str., Moscow, 123995, Russian Federation

The resistance of community flora is growing slowly. Nevertheless, clinical value of actual resistance of the respiratory, skin, soft tissue and urological pathogens is increasing in relation to macrolides, penicillin, quinolones that demands on the introduction of new antibiotics. Cefditoren pivoxil appeared rather recently in the Russian Federation. Results of microbiological and clinical comparative trials showed its high efficiency and safety as an alternative to the applied antibiotics.

Key words: antibiotics; cefditoren pivoxil; acute respiratory tract infections; acute pyelonephritis.

For citation: Beloborodov V.B. Clinical perspectives of cefditoren pivoxil — new oral third generation cephalosporin. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2016; 21(4): 219-225. (In Russ.) DOI: 10.17816/EID40921

For correspondence: Vladimir B. Beloborodov, MD, PhD, DSci., professor, Department of Infectious diseases, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, 123995, Russian Federation, ul. BARRIKADNAYA 2/1; e-mail: vb_beloborodov@mail.ru

Information about authors:

Beloborodov V.B., <http://orcid.org/0000-0002-0544-4167>

Conflict of interest. Author declare no conflict of interest.

Funding. The article had no sponsorship.

Received 27 May 2016

Accepted 20.06.2016

Введение

Более 40 лет цефалоспорины 3-й генерации для парентерального введения (цефотаксим, цефтриаксон) эффективно применяются в клинической практике для лечения внебольничных инфекций. Принципиальным отличием этих препаратов от предшествующих цефалоспоринов было расши-

рение спектра в отношении граммотрицательных бактерий, что позволило отказаться от традиционного комбинирования с аминогликозидами. В клиническом плане изменение спектра цефалоспоринов привело к существенному расширению показаний и клиническому применению их в отношении инфекций, вызванных преимущественно граммотрицательной или смешанной флорой.

Цефалоспорины 3-й генерации (цефтибутен) для приема внутрь имеют существенно более короткую историю. Первоначально они были активны пре-

Для корреспонденции: Владимир Борисович Белобородов, доктор медицинских наук, профессор, кафедра инфекционных болезней РМАПО, e-mail: vb_beloborodov@mail.ru

имущественно в отношении грамтрицательной флоры, представляя альтернативу фторхинолонам, в лечении амбулаторных пациентов с инфекциями мочевыделительного тракта и кишечными инфекциями. Расширение спектра в отношении грамположительных бактерий (цефдиторена пивоксил), в первую очередь кокков, существенно изменило спектр клинического применения в направлении бактериальных инфекций дыхательных путей, инфекций кожи и мягких тканей. Учитывая крайне небольшой клинический опыт применения препарата в РФ, целесообразно более глубоко изучить различные фармакологические, микробиологические и клинические аспекты этого антибиотика.

Проблема роста резистентности внебольничной флоры и необходимость разработки новых антибиотиков

Распространение резистентности возбудителей внебольничных инфекций к антибиотикам географически происходит неравномерно, тем не менее, в конце концов приобретает глобальный характер. В настоящее время зонами особого внимания в плане резистентности являются страны южной Европы, Индия, Китай. В Испании опубликованы данные о резистентности к пенициллину/эритромицину около 20% штаммов *S. pneumoniae* выделенных при инвазивных инфекциях и 50% штаммов выделенных при остром среднем отите [1, 2]. Имеются международные данные о резистентности 30% штаммов к макролидам, примерно такое же их количество рассматриваются как полирезистентные [3].

Другим примером этого процесса могут служить данные Европейской системы мониторинга (2011) в Италии: 5—10% клинических штаммов *S. pneumoniae* резистентны к пенициллину, 30% к макролидам. В регионе Санкт-Петербурга в 2010—2013 г. резистентность пневмококков к пенициллину и эритромицину составила 22,4%, а к тетрациклам, ко-тримоксазолу и хлораминеколу достигала 30—50% [4]. В этих условиях, применение цефдиторена при инфекциях дыхательных путей может привести к снижению случаев неэффективного лечения и снизить вероятность распространения резистентной флоры.

Особенностью цефдиторена является структурное сходство одновременно с цефалоспорином 1-й и 3-й генерации. Подобно действию других β-лактамов, повреждение оболочки и гибель бактерий происходит в результате связывания антибиотика с пенициллинсвязывающими белками, изменение аминокислотной последовательности которых может приводить к повышению минимальной подавляющей концентрации и снижению чувствительности бактерий. В представленном ранее исследовании не обнаружено изменения чувствительности к цефдиторену штаммов *S. pneumoniae* резистентных к пенициллину, что от-

личало его от других цефалоспоринов, некоторых макролидов и фторхинолонов.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Цефдиторен является активной формой цефдиторена пивоксила, который при приеме внутрь быстро гидролизуется и пассивно диффундирует через кишечную стенку. Натощак биодоступность цефдиторена составляет 15—20%, однако при одновременном приеме жирной пищи максимальная концентрация (C_{max}) повышается на 50%. Как и другие β-лактамы, цефдиторен имеет время-зависимую фармакодинамику и его клиническая эффективность зависит от того, какую часть (процентов) времени между введениями препарата его концентрация в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию для конкретного возбудителя ($t > \text{МПК}$). При показателе $t > \text{МПК}$ 40% достигается бактериостатический эффект, при более высоких — бактерицидный. Рекомендованная суточная доза цефдиторена — 400 мг обеспечивается ведением 200 мг препарата через 12 ч для оптимизации показателя $t > \text{МПК}$. При этой дозе $t > \text{МПК} = 54\%$ в отношении штаммов *S. pneumoniae* с промежуточной резистентностью к пенициллину ($\text{МПК}_{90} = 0,5 \text{ мг/л}$). Цефдиторен обладает достаточным объемом распределения и хорошо пенетрирует в ткани: через 1 и 4 ч после приема 400 мг препарата средняя концентрация в слизистой бронхов составила 0,56—1,04 мг/кг, а в жидкости омывающей альвеолы — 0,30—0,39 мг/л, соотношение концентрации ткань/плазма к 4-му часу исследования составило 0,545/0,318. Пол и возраст пациентов существенно не влияли на фармакокинетику/фармакодинамику цефдиторена, только существенное снижение функции почек (клиренс креатинина 30—50 мл/мин) требовало коррекции дозы препарата.

Антибактериальная активность

Цефдиторен обладает широким спектром активности против грамположительных и грамтрицательных бактерий, включая наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), чувствительных к метициллину (MSSA). Сравнительная активность цефдиторена и других антибиотиков в отношении актуальных возбудителей представлена в таблице. Цефдиторен обладает природной активностью против чувствительных к пенициллину *S. pneumoniae* с МПК_{90} от $\leq 0,03$ до 0,06 мкг/мл и против промежуточных и резистентных — 0,25—0,5 и 0,5—1 мкг/мл соответственно. Активность против резистентных *S. pneumoniae* была выше, чем у амоксициллина, цефуросима, цефиксима, цефтибутена, цефотаксима и макролидов.

Цефдиторен имеет высокую природную актив-

ность против *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*, вне зависимости от наличия продукции β-лактамаз и резистентности к ампициллину. Его активность была сравнима с активностью цефалоспоринов для парентерального введения и левофлоксацина. Резистентность к ампициллину *H. influenzae* является маркером продукции β-лактамаз (TEM-1, TEM-2, ROB-1). Другой механизм резистентности связан с мутацией аминокислот в гене FTSL, определяющего структуру пенициллинсвязывающего белка 3-го типа (PBP3). С этой точки зрения фенотип *H. influenzae* связанный с мутацией в гене FTSL, определяется резистентностью к ампициллину и не связан с продукцией β-лактамаз (BLNAR), а при наличии резистентности к амоксициллину/клавулонату имеется комбинация обоих механизмов (BLPACR).

Streptococcus pyogenes обладает высокой чувствительностью к пенициллину и до настоящего времени штаммы с МПК > 0,12 мкг/мл не встречались. Однако резистентность к эритромицину достаточно распространена и связана с двумя механизмами (M-efflux и MLSB), распространяется на 14- и 15-членные макролиды (азитромицин и кларитромицин). Цефдиторен обладает высокой природной активностью в отношении всех *Streptococcus pyogenes*.

Данные клинического применения

Наиболее широко изучен цефдиторен в качестве препарата для лечения инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Опыт применения, включающий предрегистрационные испытания, составляет более 15 лет. К настоящему времени опубликованы результаты контролируемых сравнительных исследований цефдиторена при фарингите, инфекциях кожи и мягких тканей, внебольничной пневмонии, обострении ХОБЛ, уроинфекциях.

Внебольничная пневмония. В 2002 г. были опубликованы результаты наиболее широкого исследования цефдиторена в лечении 802 пациентов с внебольничной пневмонией (404 мужчины, 398 женщин) [5]. Проведено сравнение клинической и микробиологической эффективности цефдиторена в дозе 200 мг 2 раза в сутки и 400 мг 2 раза в сутки по сравнению с амоксициллином/клавулонатом в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Клиническая эффективность на момент окончания лечения цефдитореном в дозе 200 мг составила 88% (125/142), цефдиторена в дозе 400 мг — 89,9% (143/159), амоксициллина/клавулоната — 90,3% (130/144). Клиническая эффективность при последующем наблюдении составили соответственно 86,5% (128/148), 86,8% (138/159) и 87,8% (129/147). Показатели клинической эффективности в оба периода наблюдения достоверно не различались между группами пациентов.

При бактериологическом исследовании выде-

Активность цефдиторена и других антибиотиков (МПК₉₀) в отношении актуальных возбудителей респираторных инфекций (PRSP — резистентные к пенициллину *S. pneumoniae*, Hib+ — *H. influenzae* с продукцией β-лактамаз; Mcb+ — *M. catarrhalis* с продукцией β-лактамаз; *S. pyo* — *S. pyogenes*; MSSA — *S. Aureus* чувствительные к метициллину; K.pn. — *K. pneumoniae*; амоксиклав: амоксициллин/клавуланат

Антибиотик	PRSP	Hib+	Mcb+	S.pyo	MSSA	K.pn
Цефалоспорины для приема внутрь						
Цефиторен	0,5	0,03	≤0,015	0,05	0,5	2
Цефаклор	≥ 64	4	1	1	8	32
Цефуросим	32	2	0,5	0,12	2	164
Цефиксим	32	0,25	0,25	0,12	16	32
Цефтибутен	32	0,5	0,25	0,5	164	32
Цефподоксим	4	0,25	0,5	0,12	4	32
Цефалоспорины для парентерального введения						
Цефотаксим	2	≤ 0,015	≤ 0,015	0,06	4	164
Цефтриаксон	2	≤ 0,015	≤ 0,015	0,06	4	164
Пенициллин для парентерального введения и приема внутрь						
Амоксиклав	8	2	0,06		1	16
Макролиды						
Кларитромицин	164	4	≤ 0,015	164		32
	164	4	≤ 0,015	164		32
Фторхинолон						
Левофлоксацин	1	0,03	0,06	0,03	0,5	1

ленных *S. pneumoniae* оказалось, что у 22 (26,8%) из 82 пациентов возбудители обладали сниженной чувствительностью к пенициллину и у 12 (14,6%) были резистентными. Бактериологическая эффективность (эрадикация) после окончания лечения была достигнута у 84%, получивших цефдиторен 200 мг, 88,6% — цефдиторен 400 мг, 82,6% — амоксициллин/клавулонат. При пневмонии вызванной *H. influenzae* были получены результаты, соответственно — 80,6, 88,6, 88%. Режим лечения удовлетворительно переносился, отмена препарата потребовалась у 4,9, 3 и 5,2% пациентов.

Таким образом, обе дозы цефдиторена (200 и 400 мг 2 раза в сут) оказались равными амоксициллину/клавулонату (875/125 мг 2 раза в сут) по клинической и микробиологической эффективности.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

В 2006 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного контролируемого сравнительного исследования эффективности цефдиторена пивоксила в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут и стандартной дозы цефуросима аксетила (250 мг 2 раза в сутки 10 дней), которое было проведено у 541 больного с обострением ХОБЛ [6]. Клиническая эффективность цефдиторена составила 79,9%

(из 264 пациентов), цефуроксима аксетила — 82,7% (из 277 пациентов) (различия статистически недостоверные: 95% CI $-2,8, -9,7$ — $3,6\%$). Клинический эффект наиболее наглядно проявлялся в изменении количества и качества мокроты (снижение объема и гнойного характера у 80% пациентов). Бактериологическая эффективность в конце лечения составила 72,8% (из 103 штаммов) у получавших цефдиторен и 67% (из 94 штаммов) у получавших цефуроксим (различия статистически недостоверные: 95% CI $5,8, -7,0$ — $18,6\%$). В целом бактериологическая эффективность высоко коррелировала с клинической эффективностью: у 83,5% с бактериологическим подтверждением произошла полная или предполагаемая эрадикация, в то время как при клинической неэффективности — только у 3%. Клиническая эффективность у пациентов инфицированных наиболее частым возбудителем *H. influenzae* составила 84% при применении цефдиторена и 82,5% — цефуроксима (различия статистически недостоверные: 95% CI $1,5, -14$ — 17%). Так как целью данного исследования была сравнение короткого курса цефдиторена (5 сут) и стандартного курса цефуроксима (10 сут), то полученные результаты позволяют утверждать об их равной клинической и бактериологической эффективности.

Появление нового подхода (динамики маркеров воспаления) к оценке эффективности антибактериальной терапии позволило провести пилотный этап изучения цефдиторена пивоксила у больных с обострением ХОБЛ [7]. В исследование были включены 40 пациентов, из них 20 получали цефдиторен (200 мг 2 раза в сутки 5 дней), другие 20 — левофлоксацин (500 мг 1 раз в сут 7 дней).

Воспаление играет центральную роль в патогенезе обострения ХОБЛ. При запуске бактериального воспаления обязательно возникает инфильтрация тканей нейтрофилами, который контролируется макрофагами посредством синтеза и выделения провоспалительных цитокинов. Имеются данные о высоком уровне цитокинов (ФНО, ИЛ-8) при выделении из мокроты *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [8]. Определение уровня цитокинов в сыворотке или образцах из дыхательных путей часто применяется для оценки степени воспаления в легких. Одним из важных цитокинов является Krebs von den Lundgen-6 (KL-6), представляющий собой высокомолекулярный гликопротеин, экспрессируемый только пневмоцитами II типа и эпителиальными клетками бронхов. Уровень KL-6 повышается в лаважной жидкости и сыворотке при различных типах интерстициальной пневмонии и его динамика используется в качестве маркера течения пневмонии [9—11].

При применении цефдиторена и левофлоксацина для лечения обострения ХОБЛ было показано, что уровень KL-6 и ИЛ-6 достоверно сни-

жался в динамике при оценке в группах вместе и по отдельности без достоверных различий между группами. В конце лечения (6—9 дней антибактериальной терапии), клиническая эффективность в целом составила 78%; цефдиторена — 80%, левофлоксацина — 75% (различия статистически недостоверные). Бактериологическая эрадикация была получена у 85% пациентов. Оба режима лечения переносились удовлетворительно. Таким образом 5-суточная терапия цефдитореном оказалась равной 7-суточной терапии левофлоксацином у пациентов с обострением ХОБЛ средней и тяжелой степени. Впервые была показана динамика снижения маркеров воспаления и эпителиального повреждения при применении цефдиторена.

Метаанализ применения цефдиторена при заболеваниях легких

Одним из важнейших этапов клинической оценки новых антибактериальных препаратов является обобщение результатов предшествующих исследований для определения перспективы новых исследований и практического клинического позиционирования препарата. В данном случае целью работы было обобщения накопленного опыта применения цефдиторена пивоксила у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *M.catarrhalis* [12].

Для решения этой задачи проведена оценка всех имеющихся к тому времени данных клинических исследований препарата у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей. Имеются данные 4 исследований пациентов с внебольничной пневмонией и 3 исследований пациентов с обострением ХОБЛ, у которых применяли цефдиторен в дозе 200 мг и 400 мг 2 раза в день в сравнении с другими антибиотиками (кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, цефуроксим аксетил 250 мг 2 раза в сутки, цефподоксим 200 мг 2 раза в сутки и амоксициллин/клавуланат 500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки). Микробиологический эффект оценивали по доказанной или предполагаемой эрадикации возбудителя (отсутствие в мокроте возбудителя у пациента с клиническим излечением). Бактериологические результаты изучены у 654 пациентов, получивших цефдиторен/пивоксил по 200 мг, и у 592 пациентов — по 400 мг, препараты сравнения получили 664 пациента. Всего выделено 1223 возбудителя до начала лечения: 406 штаммов *S.pneumoniae* (в том числе 56 резистентных к пенициллину), 595 штаммов *H.influenzae* и 222 штамма *M.catarrhalis*. Микробиологическая эффективность составила 84,1—88,8% у пациентов с внебольничной пневмонией и 75,1—77,1% у пациентов с обострением ХОБЛ. Не было получено различий при применении 200/400 мг цефдиторена и препаратов сравнения. При изучении эффективности подавле-

ния каждого из возбудителей также не было получено достоверных различий по *S.pneumoniae* (88,5—92,0%), *H.influenzae* (82,7—86,6%) и *M.catarrhalis* (84,1—95,2%). В отношении штаммов *S.pneumoniae* с промежуточной резистентностью к пенициллину (МПК > 0,12 мкг/мл) цефдиторен в обеих дозах был эффективен в 92,3% (36/39 штаммов), все случаи неэффективности наблюдались при применении дозы 200 мг. В отношении резистентных к пенициллину *S.pneumoniae* (МПК > 2 мкг/мл) неэффективность была выявлена у 1 пациента, получавшего 200 мг/сут. Таким образом в целом эффективность цефдиторена (при назначении обеих доз) составила 94,4% (17/18 штаммов).

Результаты 7 исследований применения цефдиторена и препаратов сравнения показали высокую бактериологическую эффективность в отношении актуальных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей. Эффективность в отношении *H.influenzae* составила 85% против *S.pneumoniae* — 90%, включая штаммы с промежуточной резистентностью или резистентных к пенициллину. Показана адекватность применения цефдиторена пивоксила в режиме эмпирической терапии амбулаторных пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванных наиболее частыми возбудителями.

Авторы вышедшей сравнительно недавно обзорной статьи подтвердили актуальность результатов ранее проведенных исследований и высказали позитивное мнение относительно важности и клинической обоснованности применения цефдиторена пивоксила в лечении инфекций нижних дыхательных путей [13].

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит является наиболее частой бактериальной инфекцией у женщин. Наиболее частым возбудителем является *Escherichia coli*, продолжительность антибактериальной терапии составляет 10—14 дней, причем по мере улучшения рекомендуется переход на антибиотики для приема внутрь [14—16]. Обычно для лечения острого пиелонефрита применяются фторхинолоны, однако повышение резистентности уропатогенов приводит к необходимости поиска и их замены альтернативными препаратами [16, 17]. Цефалоспорины 3-й генерации для парентерального введения рассматриваются как один из вариантов стандартной терапии острого пиелонефрита [16, 18—20]. Целесообразность применения цефдиторена пивоксила определяется самым широким спектром антибактериальной активности внутри своей группы. После однократного приема внутрь 400 мг препарата средняя концентрация в моче составляет в течение 2—4 ч 186,5 мг/л и через 8—12 ч 12,7 мг/л, что позволяет применять его в лечении острого пиелонефрита [21]. Имеются исследования, указывающие на то, что активность цефдиторена против

энтеробактерий — возбудителей внебольничных уроинфекций выше ципрофлоксацина, цефуроксима и фосфомицина [22]. Однако данных о клинической эффективности цефдиторена до недавнего времени были весьма ограничены, что и послужило основанием для проведения сравнительной оценки клинической и бактериологической эффективности монотерапии острого пиелонефрита парентеральным введением цефтриаксона и ступенчатой терапии цефтриаксоном с переходом на прием внутрь цефдиторена пивоксила [23]. В 2012 г. было опубликовано результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования пациентов с острым пиелонефритом. Пациенты получали ежедневно парентерально 2 г цефтриаксона, начиная с 3-х суток при достижении возможности перехода на пероральный прием антибиотика, в 1-й группе продолжалось парентеральное введение цефтриаксона, а 2-й назначали цефдиторен пивоксил 400 мг один раз в сутки внутрь. Оценка клинических и бактериологических данных была проведена у 82 пациентов (две равные группы по 41 пациенту). Клиническая эффективность у пациентов, получавших ионотерапию цефтриаксоном, составила 95,1%, у пациентов, получавших ступенчатую терапию (цефтриаксон парентерально/цефдиторен внутрь), — 100% ($p = 0,15$, 95% CI 0,12—0,02). Эрадикация бактерий в 1-й группе составила 63,4%, во 2-й — 60% ($p = 0,75$, 95% CI 0,18—0,25). Таким образом не обнаружено достоверных различий между группами, получавшими разные режимы антибактериальной терапии, эффективность ступенчатой терапии оказалась равной. Бактериологические данные подтвердили актуальность поиска альтернативных фторхинолонам режимов лечения, так как в группе пациентов, получавших парентеральную терапию, резистентность *E.coli* к фторхинолонам составила 31,6%, во 2-й — 32,5%.

Заключение

Внедрение антибиотиков в клиническую практику привело к революции в лечении как традиционных инфекционных болезней, так и инфекций, вызванных собственной флорой. Широкое использование антибиотиков не могло не привести к росту резистентности флоры. Одной из эффективных мер сдерживания растущей антибиотикорезистентности является разработка и внедрение в клиническую практику инновационных препаратов.

Цефдиторен пивоксил по спектру активности, фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям является одним из наиболее перспективных препаратов для лечения пациентов с широким спектром внебольничных инфекций. Первые результаты полученные у амбулаторных пациентов с нетяжелыми поверхностными инфекциями (фарингит, инфекции кожи и мягких тканей) позво-

лили со временем перейти к решению более сложных задач по лечению паренхиматозных инфекций (пневмония, пиелонефрит). К настоящему времени накоплен большой опыт применения цефдиторена пивоксила, что позволяет с успехом заменять им целые группы антимикробных препаратов (макролиды, фторхинолоны) в случае роста резистентности, которая, к сожалению, является неотъемлемым свойством самой антимикробной терапии.

Финансирование. Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L. et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(4): 1012—20.
2. Fenoll A., Aguilar L., Vicioso M.D., Gimenez M.J., Robledo O., Granizo J.J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997—2009. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 239.
3. Farrell D.J., Couturier C., Hryniewicz W. Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT Year 5 (2003—2004). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008; 31(3): 245—249.
4. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и соавт. Резистентность к антибиотикам и серотипы *Streptococcus pneumoniae* выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010—2013 годах. *Антибиотики и химиотер.* 2015; 60(1-2): 10—8.
5. Fogarty Ch.M., Cyganowski M., Palo W.A. et al. A comparison of ceftidoren pivoxil and amoxicillin W clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A Multicenter, Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1854—70.
6. AlvarezSala J.L., Kardos P., Mart@inezBeltr@án J. et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with ceftidoren pivoxil versus cefuroxime axetil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(5): 1762—7.
7. Blasi F., Tarsia P., Mantero M. et al. Ceftidoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013; 9: 55—64.
8. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(22): 2355—65.
9. Chiba S., Ohta H., Abe K. et al. The diagnostic value of the interstitial biomarkers KL-6 and SP-D for the degree of fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Pulm. Med.* 2012; 2012: 492960.
10. Arai S., Kurasawa K., Maewaza R. et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod. Rheumatol.* 2012. [Epub ahead of print.]
11. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Invest.* 2012; 50(1): 3—13.
12. Granizo J.J., Gimenez M.J., Barber J. et al. The efficacy of ceftidoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the Per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A pooled analysis of seven clinical trials. *Clin. Ther.* 2006; 12(28): 2061—9.
13. Di Marco F., Braido F., Santus P. et al. The role of ceftidoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18: 321—32.

14. Kyriakidou K.G., Rafailidis P., Matthaiou D.K. et al. Short-versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1859—68.
15. Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M. et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2000; 283: 1583—90.
16. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: 103—20.
17. National Institute of Health (Internet). Nonthaburi; 2010 (cited 2012 Feb 20). National Antimicrobial Resistance Surveillance Center of Thailand. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/a8.php>.
18. Ramakrishnan K., Scheid D.C. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71: 933—42.
19. Sanchez M., Collvinet B., Miro O. et al. Short term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomized controlled trial. *Emerg. Med. J.* 2002; 19: 19—22.
20. Wells W.G., Woods G.L., Jiang Q., Gesser R.M. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53: 67—74.
21. Sadaba B., Azanza J.R., Quetglas E.G., Campanero M.A., Honorato J., Coronel P. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of ceftidoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev. Esp. Quimioter.* 2007; 20: 51—60.
22. Cuevas O., Cercenado E., Gimeno M., Marin M., Coronel P., Bouza E. Comparative in vitro activity of ceftidoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 67: 251—60.
23. Monmaturapoj T., Montakantikul P., Tragulpiankit P. et al. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral ceftidoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16: e843—9.

REFERENCES

1. Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L. et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(4): 1012—20.
2. Fenoll A., Aguilar L., Vicioso M.D., Gimenez M.J., Robledo O., Granizo J.J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997—2009. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 239.
3. Farrell D.J., Couturier C., Hryniewicz W. Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT Year 5 (2003—2004). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008; 31(3): 245—249.
4. Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O. et al. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in St. Petersburg in 2010—2013. *Antibiotiki i khimioter.* 2015; 60(1-2): 10—8. (in Russian)
5. Fogarty Ch.M., Cyganowski M., Palo W.A. et al. A comparison of ceftidoren pivoxil and amoxicillin W clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: A Multicenter, Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1854—70.
6. AlvarezSala J.L., Kardos P., Mart@inezBeltr@án J. et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with ceftidoren pivoxil versus cefuroxime axetil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(5): 1762—7.
7. Blasi F., Tarsia P., Mantero M. et al. Ceftidoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013; 9: 55—64.

8. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(22): 2355—65.
9. Chiba S., Ohta H., Abe K. et al. The diagnostic value of the interstitial biomarkers KL-6 and SP-D for the degree of fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Pulm. Med.* 2012; 2012: 492960.
10. Arai S., Kurasawa K., Maezawa R. et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod. Rheumatol.* 2012. [Epub ahead of print.]
11. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Invest.* 2012; 50(1): 3—13.
12. Granizo J.J., Gimnez M.J., Barber J. et al. The efficacy of ceftidoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the Per-pathogen bacteriologic response in infections caused by streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae: A pooled analysis of seven clinical trials. *Clin. Ther.* 2006; 12(28): 2061—9.
13. Di Marco F., Braidò F., Santus P., Santus P. et al. The role of ceftidoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18: 321—32.
14. Kyriakidou K.G., Rafailidis P., Matthaiou D.K. et al. Short-versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1859—68.
15. Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M. et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2000; 283: 1583—90.
16. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: 103—20.
17. National Institute of Health (Internet). Nonthaburi; 2010 (cited 2012 Feb 20). National Antimicrobial Resistance Surveillance Center of Thailand. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/a8.php>.
18. Ramakrishnan K., Scheid D.C. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71: 933—42.
19. Sanchez M., Collivent B., Miro O. et al. Short term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomized controlled trial. *Emerg. Med. J.* 2002; 19: 19—22.
20. Wells W.G., Woods G.L., Jiang Q., Gesser R.M. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53: 67—74.
21. Sadaba B., Azanza J.R., Quetglas E.G., Campanero M.A., Honorato J., Coronel P. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of ceftidoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev. Esp. Quimioter.* 2007; 20: 51—60.
22. Cuevas O., Cercenado E., Gimeno M., Marin M., Coronel P., Bouza E. Comparative in vitro activity of ceftidoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 67: 251—60.
23. Monmaturapoj T., Montakantikul P., Tragulpiankit P. et al. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral ceftidoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16: e843—9.

Поступила 27.05.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 579.843.1:579.22

Заднова С.П., Плеханов Н.А., Смирнова Н.И.

МЕХАНИЗМЫ ВЫЖИВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ХОЛЕРЫ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ОСМОЛЯРНОСТИ

ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, Саратов, ул. Университетская, д. 46

*Возбудитель холеры, являясь патогеном человека и естественным обитателем водоемов, в процессе жизненного цикла постоянно находится в условиях изменения осмолярности среды, создаваемой разным содержанием хлорида натрия. Однако *Vibrio cholerae* выработал механизмы, позволяющие ему адаптироваться к смене среды обитания. В обзоре приведены данные о влиянии концентрации NaCl на выживаемость токсигенных штаммов *V. cholerae* и механизмах адаптации к условиям различной осмолярности. Показано, что при низком содержании NaCl увеличивается экспрессия генов, необходимых для формирования клеточной стенки и роста клеток, в условиях высокой концентрации NaCl повышается транскрипция генов, кодирующих системы транспорта, выводящие ионы натрия, а также ответственных за биосинтез осмопротекторов. Обсуждается роль двух транскрипционных регуляторов *CosR* и *OscR*, координированно изменяющих экспрессию генов в зависимости от осмолярности среды. Дальнейшее изучение механизмов адаптации *V. cholerae* к изменению содержания хлорида натрия будет способствовать расширению знаний о биологии и экологии возбудителя.*

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*; выживаемость; концентрация хлорида натрия; экспрессия генов; осмопротекторы.

Для цитирования: Заднова С.П., Плеханов Н.А., Смирнова Н.И. Механизмы выживания возбудителя холеры в условиях различной осмолярности. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21(4): 225-233. DOI: 10.17816/EID40921

Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Smirnova N.I.

MECHANISMS OF CHOLERA AGENT PERSISTENCE UNDER VARYING OSMOLARITY CONDITIONS

Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» of the Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare, 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation

Для корреспонденции: Заднова Светлана Петровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории патогенных вибрионов ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, e-mail: rusrapi@microbe.ru