

## Цефокситин: опыт клинического применения в гинекологии и акушерстве (по материалам зарубежных клинических и экспериментальных исследований)

Гайдунь К.В. – д-мн., профессор НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск

Цефокситин - препарат выбора для лечения большинства бактериальных инфекций в гинекологии. Сегодня имеются данные рандомизированных клинических исследований и накоплен достаточно большой клинический опыт использования данного антибиотика [17]. Помимо микробиологических - широкий спектр активности, охватывающий аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии и, что крайне важно при лечении гинекологических инфекций, анаэробные микроорганизмы, очевидны фармакокинетические предпосылки к терапии [3, 5, 7, 14].

R.L. Sweet и W.J. Ledger [12] одними из первых исследовали клиническую эффективность цефокситина при различных формах острой гинекологической инфекции у 109 пациенток с острым сальпингитом (n=68), эндометритом (n=25), флегмоной тазовой клетчатки (n=9) и тазовыми абсцессами (n=7). Среди возбудителей выделены только анаэробы - 38%, только аэробы - 25% и смешанная флора - 37%. Монотерапия оказалась эффективной в 100 из 109 случаев (92%). Неудачи консервативного лечения были связаны, в основном, с отсутствием адекватного хирургического лечения - санацией и дренированием абсцессов.

W. Hager с соавт. [15] также анализируют эффективность лечения цефокситином тяжелых инфекций малого таза (n=25) у женщин, сообщая о положительном клиническом результате в 84%. Антибиотик оказался неэффективен, когда этиологическими факторами были MR *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и энтерококками. Из нежелательных эффектов встретились локальные флебиты в местах инъекций.

По данным G. Hegman с соавт. [16], эффективность монотерапии цефокситином осложнений после кесарева сечения составила

75% (36 из 48 больных) и была практически одинаковой с группой сравнения (76%), получавшей гетамидин с клиндамицином. Учитывая хорошую переносимость и отсутствие нежелательных реакций авторы рекомендуют цефокситин в качестве монотерапии послеоперационных инфекций малого таза.

Сравнительный анализ лечения у более обширной группы больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза (n=53), эндометритом после кесарева сечения (n=24), послеоперационной раневой инфекцией и целлюлитом (n=14) провели J.W. Larsen с соавт. [19], сообщая о 90% эффективности при применении цефокситина; примечательно, что в группе сравнения (50 пациенток), леченных гентамицином и клиндамицином, этот показатель не превысил 84%.

Известно, что одними из этиологических факторов воспалительных заболеваний инфекций малого таза у женщин (ВЗОМТ) - сальпингитов, tuboовариальных абсцессов и пельвиоперитонитов - являются атипичные микроорганизмы. Склонность к хронизации и осложнения этой патологии (в основном, бесплодие) требовали разработки особых подходов к лечению, допускающих амбулаторный режим для пациенток.

Клинические рандомизированные исследования по изучению эффективности терапии ВЗОМТ, проводимые в 90-х годах, оценивали, в основном, комбинированные режимы, направленные на эрадикацию как бактерий, так и атипичных возбудителей, прежде всего, *S. trachomatis*, в отношении которых цефокситин имеет "пробел" в спектре активности [20].

Сравнив результаты терапии ВЗОМТ ампициллином/сульбактамом и комбинацией цефокситин (2 г в/в каждые 6 часов) + доксициклин (100 мг 2 р/сутки), J.A. McGregor с соавт. [28] указывают на превосходство

последнего режима (89,6% клинической эффективности против 85,5% в группе, получавшей ампициллин/сульбактам).

R.V. Ness с соавт. [24] приводят данные многоцентрового рандомизированного исследования, включавшего 831 пациентку с ВЗОМТ среднетяжелого течения, пролеченных как в стационаре (1 группа), так и в амбулаторных условиях (2 группа) и получавших цефокситин 2 г внутривенно каждые 6 часов и доксициклин перорально (режим, принятый в большинстве стационаров) или цефокситин 2 г в/м с одновременным приемом пробенецида (1 г) и доксициклина. Достоверно установлено, что различия в клинической эффективности терапии двумя режимами нет, отмечена хорошая переносимость и отсутствие серьезных нежелательных реакций, требовавших отмены препаратов. Сегодня находятся все больше сторонников терапии ВЗОМТ легкой и средней степени тяжести в амбулаторных условиях; кратность инъекций цефокситина можно уменьшить одновременным приемом пробенецида [25].

Как указывалось выше, важнейшие возбудители ВЗОМТ - *N. gonorrhoeae*, анаэробные неспорообразующие грам(-) и грам(+) бактерии и *C.trachomatis* [18, 26, 27], поэтому все современные рекомендации по лечению этой патологии содержат указания к комбинации антибиотиков.

В United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease, 2004 г. в качестве базисных режимов антибиотикотерапии ВЗОМТ приводятся следующие:

**- в стационаре**

Цефокситин 2 г в/в болюсно 3 раза в сутки (интервал между дозами - 6 часов) + доксициклин 100 мг в/в или перорально (уровень доказательности А); после купирования острых явлений возможен прием доксициклина (100 мг 2 р/сутки *per os*) и метронидазола (500 мг 2 р/сутки) до полных 2 недель лечения.

**- в амбулаторных условиях**

Цефокситин 2 г в/м с одновременным приемом 1г пробенецида 1 раз в сутки + доксициклин 100 мг *per os* (уровень доказательности А); в дальнейшем возможен переход на полностью пероральный прием антибиотиков - доксициклин 100 мг 2 р/сутки + метронидазол 500 мг 2 р/сутки.

**- для лечение гонореи**

Как следует из результатов клинико-экспериментального исследования R.J. Rice с соавт. [9], активность цефокситина против гонококков, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями малого таза, была достоверно выше, чем у цефтриаксона; к тому

же, антимикробная активность цефокситина превышала цефотетан в отношении штаммов *N.gonorrhoeae*, продуцирующих бета-лактамазы.

По данным K. Lim с соавт. [6], при использовании 1 г или 2 г цефокситина в режиме однократной внутримышечной инъекции (с одновременным приемом 1 г пробенецида) в 96% достигнуто излечение неосложненной гонореи. Важным представляется факт, что более половины из выделенных штаммов гонококков были резистентными к пенициллину.

**- для периперационной антибиотико-профилактики в акушерстве и гинекологии**

Другой точкой приложения цефокситина в акушерстве и гинекологии является периперационная антибиотикопрофилактика у пациенток, подвергающихся либо кесареву сечению, либо другим гинекологическим вмешательствам [12]. По данным S. Roy [10], частота послеоперационных раневой инфекции после гистерэктомии может достигать 40-60%. Антибиотикопрофилактика значительно снижает частоту послеродовых эндометритов, осложнений со стороны раны, а также других тазовых инфекций, особенно у женщин из категорий риска [13]. E. Davi с соавт. [1] приводят результаты плацебо-контролируемого исследования, согласно которым периперационное использование цефокситина снизило частоту инфекционных осложнений после абдоминальной гистерэктомии с 41% до 14%. Как следует из работы R. Garrido с соавт. [4], среди 53 пациенток, которым в плановом порядке выполнялась гистерэктомия, эффективность антибактериальной профилактики цефокситином в режиме 2 г в/в капельно за 30 мин до операции, составила 98,1%; лишь у одной больной из-за образования тазовой гематомы и воспаления (целлюлита) тазовой клетчатки метод признан неэффективным.

По данным D.L. Hemsell [5], при периперационном использовании различных бета-лактамных антибиотиков, в основном, цефокситина и цефазолина, частота послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии снижается более, чем на 70%.

B.U. Sevin с соавт. [11] представили результаты двойного слепого рандомизированного исследования, согласно которым оптимальным для периперационной антибиотикопрофилактики при радикальной гистерэктомии является короткий режим, при котором 2 г цефокситина вводятся трижды, с интервалом 6 часов. Частота послеоперационной раневой инфекции при использовании метода не превышала 5,1%.

N. Doganov с соавт. [2], опираясь на многолетний опыт, рекомендует цефокситин

для антибиотикопрофилактики при плановых и экстренных гинекологических вмешательствах.

Современные рекомендации о преимуществах только предоперационного введения 2 г цефокситина как при открытых, так и малоинвазивных (лапароскопических) операциях

были подтверждены доказательными клиническими исследованиями [8]. Важным представляется также тот факт, что имеются только единичные сведения о риске энтерококковых инфекций после периоперационной антибиотикопрофилактики цефокситином [29].

## Литература

1. Davi E., Ausin J., Escofet C., et al. Cefoxitin vs. Placebo in the prophylaxis of postoperative infections in abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 1985; 237: 377.
2. Doganov N., Shtereva K., Dimitrov R. A comparative study of the efficacy of antibiotic prophylaxis with cephalosporins in operative gynecology. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1998; 37(2):29-33.
3. French M.A., Quintiliani R., Nightingale C.H., Russo J.N. 2nd. Serum and tissue concentrations of cefoxitin and cefamandole in women undergoing hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1983 Jan; 61(1):42-7.
4. Garrido R., Novo A., Quintana S., et al. Cefminox vs. Cefoxitin in hysterectomy prophylaxis. *Clin Drug Invest.* 1997; 13(6): 317-325.
5. Hemsell D.L., Birkett I., Reveley L., Bland J.A. Cefoxitin serum and uterine concentrations following a two-gram intramuscular dose. *Obstet Gynecol.* 1982 Feb; 59(2):149-52.
6. Lim K.B., Thirumoorthy T., Lee C.T., Tham S.N., Sng E.H., Tan T. Single dose cefoxitin in treating uncomplicated gonorrhoea caused by penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) and non-PPNG strains. *Genitourin Med.* 1986 Aug; 62(4):224-7.
7. Quintiliani R., Nightingale C.H., Stevens R.C., Outman W.R., Deckers P.J., Martens M.G. Comparative pharmacokinetics of cefotetan and cefoxitin in patients undergoing hysterectomies and colorectal operations. *Am J Surg.* 1988 May 31; 55(5A):67-70.
8. Regidor P.A., Bier U.W., Preuss M.J., Eickhoff C., Hillger H., Kienle E., Schindler A.E. Efficacy and safety of two cephalosporins in the perioperative prophylaxis in patients undergoing abdominal or vaginal hysterectomies or gynaecological laparotomies: a prospective randomized study. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2000; 40(3-4):153-8.
9. Rice R.J., Knapp J.S. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* associated with pelvic inflammatory disease to cefoxitin, ceftriaxone, clindamycin, gentamicin, doxycycline, azithromycin, and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Jul; 38(7):1688-91.
10. Roy S., Wilkins J., Azen C. Comparative efficacy and safety of cefmetazole or cefoxitin in the prevention of postoperative infection following vaginal and abdominal hysterectomy. *J Antimicrob Chemother.* 1989; 23 Suppl 2: 109-17.
11. Sevin B.U., Ramos R., Gerhardt R.T., Guerra L., Hilsenbeck S., Averette H.E. Comparative efficacy of short-term versus long-term cefoxitin prophylaxis against postoperative infection after radical hysterectomy: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1991 May; 77(5):729-34.
12. Sweet R.L. Role of cephamycins in obstetrics and gynecology. *J Reprod Med.* 1990 Nov; 35(11 Suppl):1064-9.
13. Thinkhamrop J., Hofmeyr G.J., Adetoro O., Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD002250.
14. White R.L., Nightingale C.H., Quintiliani R., Whitaker K.F., Jones R.F. 3rd, Tripp W.H. Serum and tissue concentrations of cefoxitin and cefotaxime in women undergoing hysterectomy. *Drugs.* 1988; 35 Suppl 2:72-7.
15. Hager W.D., McDaniel P.S. Treatment of serious obstetric and gynecologic infections with cefoxitin. *J Reprod Med.* 1983 May; 28(5):337-40.
16. Herman G., Cohen AW, Talbot GH, Coghlan R, Faidley-Mangen P, MacGregor RR. Cefoxitin versus clindamycin and gentamicin in the treatment of postcesarean section infections. *Obstet Gynecol.* 1986 Mar; 67(3):371-6.
17. Stoikov S., Popov I. The use of the antibiotic cefoxitin in gynecological practice. *Akush Ginekol (Sofia).* 1997; 36(3):57-9.
18. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A., Astete S., Brunham R.C., Holmes K.K. et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359:765-6.
19. Larsen J.W. Jr., Voise C.T., Grossman J.H. 3rd. Comparison of cefoxitin and clindamycin-gentamicin for pelvic infections. *Clin Ther.* 1986; 9(1):77-83.
20. Landers D.V., Wolner-Hanssen P., Paavonen J., Thorpe E., Kiviat N., Ohm-Smith M., Green J.R., Schachter J., Holmes K.K., Eschenbach D.A., et al. Combination antimicrobial therapy in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Mar; 164(3):849-58.
21. Wendel G.D. Jr., Cox S.M., Bawdon R.E., Theriot S.K., Heard M.C., Nobles B.J. A randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in the outpatient treatment of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 May; 164 (5 Pt 2):1390-6.
22. Hemsell D.L., Little B.B., Faro S., Sweet R.L., Ledger W.J., Berkeley A.S., Eschenbach D.A., Wolner-Hanssen P., Pastorek J.G. 2nd. Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis.* 1994 Oct; 19 (4):720-7.
23. Kosseim M., Ronald A., Plummer F.A., D'Costa L.,

- Brunham R.C. Treatment of acute pelvic inflammatory disease in the ambulatory setting: trial of cefoxitin and doxycycline versus ampicillin-sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Aug; 35(8):1651-6.
24. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L., Peipert J., Randall H., et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May; 186(5):929-37.
25. Dunbar-Jacob J., Sereika S.M., Foley S.M., Bass D.C., Ness R.B. Adherence to oral therapies in pelvic inflammatory disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2004 Apr; 13(3):285-91.
26. Bevan C.D., Johal B.J., Mumtaz G., Ridgway G.L., Siddle N.C. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995;102:407-14.
27. Recommendations arising from the 31st Study Group: The Prevention of Pelvic Infection. In Templeton A, ed. *The Prevention of Pelvic Infection*, pp 267-70. London: RCOG Press, 1996.
28. McGregor J.A., Crombleholme W.R., Newton E., Sweet R.L., Tuomala R., Gibbs R.S. Randomized comparison of ampicillin-sulbactam to cefoxitin and doxycycline or clindamycin and gentamicin in the treatment of pelvic inflammatory disease or endometritis. *Obstet Gynecol.* 1994 Jun; 83(6):998-1004.
29. Ismail M.A., Nelson K.E., Larson P., Moses V.K. Selective effect of cefoxitin prophylaxis on post-cesarean-section microbial flora. *J Reprod Med.* 1990 Feb; 35(2):168-74.