

Л. В. Юдіна

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ II ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ ПРИ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Л. В. Юдіна

Резюме

Рациональный выбор антибактериального препарата для эмпирической терапии инфекций дыхательных путей – важный компонент ежедневной работы врачей широкого профиля.

Основными бактериальными возбудителями пневмонии, а также инфекций верхних дыхательных путей, таких как средний отит, синусит та тонзиллофарингит, є *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*. Більшість штамів цих мікроорганізмів високочутливі до цефалоспорино II покоління цефуроксиму аксетилу. Наявність оксим-групи захищає цефуроксим аксетил від руйнівної дії більшості β-лактамаз. Завдяки цим властивостям цефуроксим аксетил нині застосовується для лікування позалікарняних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів. При позалікарняній пневмонії, гострому середньому отиті та інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень цефуроксиму аксетил можна вважати препаратом вибору відповідно до вітчизняних настанов. Висока ерадикаційна спроможність препарату дозволяє широко використовувати його в амбулаторних умовах, що формує позитивне відношення лікарів до сучасних пероральних антибактеріальних препаратів і дозволяє рідше використовувати їх ін'єкційні форми.

Ключові слова: гострі інфекції дихальних шляхів, цефалоспорино II покоління, цефуроксим аксетил.

Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 1, С. 43–48.

Юдіна Людмила Владимировна
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика,
кафедра фтизиатрии и пульмонологии, доцент
10, ул. Н. Амосова, г. Киев, 03680
Тел.: 380503311573, lv.yudina@gmail.com

CURRENT VIEW ON CLINICAL USE OF SECOND GENERATION CEFALOSPORINS IN ACUTE INFECTIONS OF RESPIRATORY TRACT

L. V. Yudina

Abstract

Rational choice of antibiotic for empiric therapy of respiratory tract infection is an important component of daily task of general practitioners.

Major causative agents of pneumonia, upper respiratory tract infections, otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis are *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*. Most strains of these microorganisms are highly susceptible to second generation cephalosporin cefuroxime axetil. Oxime group protects the molecule of cefuroxime axetil from being destroyed by most of β-lactamases. This feature makes cefuroxime widely used in community-acquired infections of respiratory tract and HEENT organs. In patients with community-acquired pneumonia, acute otitis media and infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease cefuroxime axetil is antibiotic of choice according to national and international guidelines. It can be effectively used in out-patient settings due to high eradication activity. This fact is essential for making a positive impression on the physicians regarding the use of oral forms of antibiotics in contrast to parenteral forms.

Key words: acute infections of respiratory tract, second generation cephalosporins, cefuroxime axetil.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 1: 43–48.

Liudmyla V. Yudina
National academy for advanced
medical training named after P. L. Shupyk
Chair of phthysiology and pulmonology
Associate professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel.: 380503311573, lv.yudina@gmail.com

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ринит, синусит, фарингит, тонзиллит и отит) являются частыми заболеваниями в амбулаторной практике не только отоларингологов, но и терапевтов, педиатров, врачей семейной медицины.

По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20–50 % случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) назначение антибиотиков признано неоправданным. Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Нерациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике неизбежно ведет к селекции устойчивых микроорганизмов. В связи с этим в случае невыявления бактериальной патогенной флоры при ОРЗ можно ограничиваться назначением симптоматической и противовоспалительной

терапии. Тем не менее при подтвержденной бактериальной этиологии заболевания антибактериальные препараты (АБП) должны быть обязательной составляющей лечения, при этом важно знать, когда и какие средства назначить больному.

Антибиотики – одно из наиболее широко используемых в медицине XX ст. Массовое использование АБП началось с бензилпеницилина в 1942 г. Внедрение антибиотикотерапии дало возможность успешно лечить заболевания, ранее считавшиеся неизлечимыми (туберкулез, менингит, скарлатину, пневмонию). К сожалению, вскоре выяснилось, что многие микроорганизмы вырабатывают пенициллиназу, разрушающую антибиотик. После внедрения в 1960-х гг. оксациллина, а чуть позже цефалоспорино эта проблема частично была решена. Позже были разработаны полусинтетические пенициллины – ампициллин и амоксициллин. Но, к сожалению, они тоже разрушались β-лактамазами. Так впервые возникла проблема резистентности микробной флоры к АБП. Это требовало создания новых

препаратов, и уже к концу 1970-х гг. появились цефалоспорины II и III генерации, высокоактивные как против грамположительных, так и против грамотрицательных патогенов, в том числе продуцирующих β -лактамазы. По мере распространения резистентности микробной флоры создавались следующие поколения цефалоспоринов и новые классы препаратов. Однако решить проблему борьбы с инфекцией только за счет создания новых противомикробных средств невозможно. Стоимость разработки оригинального препарата может достигать до 800 млн долларов США, при этом самый короткий цикл разработки – около 7–10 лет. Итог, как правило, одинаковый: побеждает микроб, резистентность появляется и нарастает через 3–5 лет после выхода антибиотика на рынок. А органы здравоохранения сталкиваются с тем, что экономически не в состоянии выдержать «гонку вооружений» с микробами. Необходимо создать условия для предотвращения развития устойчивости патогенов. Доказано, что отказ от того или иного препарата (или целой группы антибиотиков) ведет к восстановлению чувствительности. Этот эффект описан и на уровне отдельного блока интенсивной терапии, и на уровне стационара, и даже на уровне целой страны. Кроме того, риск возникновения устойчивой микрофлоры можно уменьшить и в ходе лечения конкретного больного, придерживаясь определенных принципов. Во-первых, антибактериальную терапию необходимо назначать строго по показаниям, а во-вторых, не следует использовать препараты с широким противомикробным спектром активности, если можно обойтись средствами с более узким спектром действия [1].

Таким образом, для предотвращения резистентности микробной флоры необходимо рациональное использование антибактериальных средств. При назначении антибактериальной терапии пациенту с инфекцией дыхательных путей врач должен помнить о двух стоящих перед ним задачах. Тактической задачей является выбор антибиотика с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом, а стратегической – уменьшение риска селекции и распространения резистентных штаммов бактерий в популяции. От правильного выбора АБП зависит эффективность лечения инфекций в настоящем и будущем. Какие же группы препаратов целесообразно применять при острых инфекциях дыхательных путей?

Острый фарингит/тонзиллофарингит

Боль в горле – чрезвычайно распространенный симптом, который заставляет пациентов обращаться за помощью к врачу общей практики, узким специалистам, а также прибегать к самолечению. Согласно исследованиям, проведенным в Великобритании, ежегодно диагноз ангины или острого фарингита устанавливают у 9 из 100 человек, обратившихся к врачу. Больных беспокоят дисфагические симптомы (боль и дискомфорт при глотании, уменьшающиеся при приеме теплой пищи или жидкости), ощущения першения, саднения в горле, чувство инородного тела в глотке.

Примерно 70 % фарингитов вызываются вирусами. Вирусное инфицирование часто является лишь первой фазой заболевания, оно «прокладывает путь» для последующей бактериальной инфекции. Частым возбудителем бактериальных фарингитов является β -гемоли-

тический стрептококк группы А (БГСА). Для них характерны внезапное начало (инкубационный период составляет от 2 до 5 дней), выраженные боли в области глотки, увеличение и болезненность региональных лимфоузлов, ознобы, повышение температуры тела до 37,5–38,0 °С. При осмотре можно видеть разлитую гиперемию задней стенки глотки и отечные небные миндалины, покрытые гнойным налетом. Примерно в 70 % случаев воспаление менее выражено и отсутствует налет на небных миндалинах.

При лечении пациентов с болью в горле в медицинской практике разных стран мира по-прежнему широко применяют системные антибиотики [4]. На сегодняшний день чрезвычайно актуальна проблема повсеместного роста резистентности к системным антибиотикам, обусловленная прежде всего их широким и нерациональным применением. Поэтому в современных доказательных клинических рекомендациях по ведению больных с болью в горле рекомендуется отказаться от назначения системных АБП у иммунокомпетентных взрослых пациентов с острым фарингитом без тяжелой коморбидности. Системные АБП назначают сразу только в случаях ангины, вызванной БГСА, которая имеет свои клинические особенности – наличие у пациента 3 из 4 клинических критериев Centor: повышения температуры тела, увеличения и болезненности при пальпации подчелюстных лимфатических узлов, гнойно-экссудативных явлений в области миндалин, отсутствие кашля. Целью антибиотикотерапии является эрадикация БГСА и профилактика осложнений. Для этого необходимо раннее назначение 10-дневного курса системной антибактериальной терапии. БГСА отличается высокой чувствительностью к β -лактамам (пенициллинам и цефалоспорином). Эти АБП являются классом противомикробных препаратов, к которым у данных микроорганизмов не развилась резистентность, поэтому препаратами выбора при указанной патологии являются пенициллины и аминопенициллины. При повторных эпизодах тонзиллофарингита, указаниях на неэффективность пенициллина в анамнезе, применении АБП в предшествующем месяце в качестве препарата выбора используют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) или цефалоспорины I–II поколения (цефадроксил, цефалексин, цефаклор, цефуроксим аксетил) [1].

Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) – острое воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки воздухоносной системы среднего уха: слуховой трубы, барабанной перепонки, пещеры, клеток сосцевидного отростка и других отделов височной кости. ОСО относится к наиболее частым осложнениям внебольничных инфекций верхних дыхательных путей, особенно у пациентов детского возраста. Это заболевание опасно своими осложнениями (потерей слуха, переходом в рецидивирующую или хроническую форму, развитием отомангитов, мастоидита, внутричерепных осложнений).

Своевременное назначение АБП может предотвратить эти осложнения. Бесспорно, решение о назначении антибиотика больному с ОСО должен принимать оториноларинголог или семейный врач.

Основными этиологическими факторами при ОСО, помимо вирусов, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [4]. Системная антибактериальная терапия показана во всех случаях среднетяжелого и тяжелого течения ОСО, а также у детей в возрасте до 2 лет и у пациентов с иммунодефицитными состояниями. При отитах, вызванных *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*, осложнения развиваются редко. В то же время инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, связаны с относительно высоким риском развития серьезных осложнений и низкой частотой случаев самоизлечения.

При эмпирической антибактериальной терапии ОСО препаратом выбора является амоксициллин внутрь. При отсутствии клинической эффективности в течение 3 сут, а также при аллергии на β -лактамы немедленного типа – макролиды внутрь, замедленного типа – *цефуроксим аксетил* внутрь. Длительность антибиотикотерапии при неосложненном течении ОСО обычно составляет 5–7 дней. У детей в возрасте до 2 лет, а также у больных с отягощенным анамнезом, тяжелым течением заболевания сроки применения антибиотика могут быть увеличены до 14 и более дней [4, 5].

Острый синусит

Острый синусит – острое воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух – в большинстве случаев развивается на фоне банального насморка при нарушении вентиляции пазух. Чаще всего поражается слизистая оболочка верхнечелюстных пазух (гайморит). Заподозрить наличие острого синусита можно по затяжному течению насморка (в том случае, если симптомы заболевания не проходят в течение 7–10 дней), асимметрии в проявлениях (заложенности носа, затруднении носового дыхания, более выраженного с одной стороны носа), обильному одностороннему выделению из носа. Весьма характерна головная боль в области лба или проекции пазухи, возможно с иррадиацией в челюсть, повышенная температура (до 37,5 °C). При отсутствии лечения острый синусит легко переходит в хроническую форму заболевания, которая лечится значительно сложнее.

Вопрос о назначении антибиотиков в случае поражения околоносовых пазух остается спорным. Острые синуситы принято разделять на две формы – катаральную и гнойную. Катаральная форма может иметь вирусное происхождение (что не требует назначения антибиотиков) или являться начальной стадией бактериальной инфекции. Гнойная же форма синусита однозначно требует назначения системной антибиотикотерапии, при этом следует исключить введение в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для внутримышечного или внутривенного введения, так как по своей фармакокинетике они не адаптированы для данных целей, к тому же крайне затруднен режим дозирования [2].

Системная антибиотикотерапия показана больным с острым бактериальным синуситом с выраженной или длительно сохраняющейся симптоматикой. Для диагностики острого бактериального синусита предложено использовать следующие критерии:

- наличие гнойных выделений из носа;
- верхнечелюстная зубная и/или лицевая боль, особенно односторонняя;

- болезненность при пальпации в проекции верхнечелюстного синуса, преимущественно односторонняя;
- ухудшение состояния после периода улучшения.

В большинстве руководств по лечению острых бактериальных синуситов системная антибиотикотерапия относится к первой линии лечения данного заболевания. В то же время весомыми аргументами против рутинного использования эмпирически назначаемых системных антибиотиков при острых синуситах являются широкая распространенность устойчивых штаммов бактерий, вызывающих синусит; невозможность четкой дифференциации между вирусной и бактериальной этиологией синусита; наличие аллергических реакций, вторичных иммунодефицитов, а также наличие эозинофильных грибковых синуситов.

Главная цель системной антибиотикотерапии при остром риносинусите – эрадикация инфекции и восстановление стерильности синуса. Выбор препарата при острых процессах в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладании тех или иных возбудителей, их резистентности в регионе и с учетом тяжести состояния больного.

Основными возбудителями при остром синусите, рецидивирующем остром синусите и обострениях хронического синусита являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые вызывают более 50 % случаев заболевания. Реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы [3].

По данным российских исследователей (отечественных данных о резистентности микробной флоры у нас пока нет), *S. pneumoniae*, выделенный при острых синуситах, сохраняет чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином на уровне 100 %, чувствительность *H. influenzae* к амоксициллину/клавуланату и цефуруксиму составляет 98,5 % и 100 % соответственно [7].

Антибиотик для лечения острого синусита должен иметь следующие характеристики:

- активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*;
- способность преодолевать резистентность возбудителей к антибиотикам;
- хорошее проникновение в слизистую оболочку синусов с достижением концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя;
- сохранение концентрации в сыворотке крови выше МПК в течение 40–50 % времени между приемами препарата [3].

На сегодняшний день препаратом выбора для лечения острого синусита можно считать амоксициллин. Достаточно высокой эффективностью при лечении этого заболевания обладают цефалоспорины II (*цефуроксим аксетил*) и III (цефтибутен, цефотаксим) поколения.

Для лечения синуситов не следует применять цефалоспорины II поколения цефаклор, поскольку он не обладает достаточной активностью в отношении гемофильной палочки [3]. Макролиды в настоящее время рассматриваются как антибиотики второго ряда, в основном они используются при аллергии к β -лактамам.

Обострение хронического бронхита/хронического обструктивного заболевания легких

Основными этиологически значимыми микроорганизмами инфекционных обострений хронического

бронхита (ХБ) / хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, реже – *S. aureus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. С учетом этого выбранный препарат должен обладать достаточной активностью против указанных возбудителей. В настоящее время для лечения обострений ХБ/ХОЗЛ обычно рекомендуются 3 группы препаратов (приказ МЗ Украины от 19.03.2007 №128):

- β-лактамы – амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, пероральные цефалоспорины II поколения (*цефуроксим аксетил*);
- макролиды (кларитромицин, азитромицин, спирамицин);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Внебольничная пневмония

Спектр возбудителей внебольничных инфекций предсказуем. Основным возбудителем ВП (30–50 %) является *S. pneumoniae*; *H. influenzae* выявляется в 3–10% случаев (особенно у курильщиков), а *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* как этиологически значимые патогены встречаются в 10–20 % случаев [3].

Приоритетными в лечении ВП являются такие группы препаратов, как аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II (*цефуроксим аксетил*) и III поколения, современные макролиды и респираторные фторхинолоны.

Таким образом, спектры возбудителей инфекций дыхательных путей во многом схожи. Наиболее значимые бактериальные возбудители острых инфекций дыхательных путей представлены в таблице [8].

Обращает на себя внимание то, что ведущей флорой при инфекциях дыхательных путей являются стрептококки, гемофильная палочка и моракселла, реже – атипичная флора. Очевидно, что для борьбы с этой инфекцией необходимо назначать АБП, активные против как грамположительных, так и грамотрицательных организмов. Такими препаратами являются β-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Цефалоспорины представляют один из наиболее обширных классов АБП. Они оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий [3]. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АБП. В зависимости от спектра противомикробной активности выделяют 5 поколений цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения.

- I поколение (цефазолин) – преимущественная активность в отношении грамположительных микроорганизмов;

- II поколение (цефуроксим) – сбалансированная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий;

- III поколение (цефотаксим, цефтриаксон и др.) – преимущественная активность против грамотрицательных бактерий; некоторые препараты этой подгруппы (цефтазидим, цефоперазон) проявляют также активность против синегнойной палочки;

- IV поколение (цефепим) – сходный с препаратами III поколения спектр активности, но более выраженная способность противостоять гидролизу β-лактамазами грамотрицательных бактерий;

- V поколение – цефтобипрол.

Какое поколение выбрать? Мнение о том, что чем выше поколение цефалоспорины, тем лучше, не совсем верно и не позволяет рационально и эффективно лечить пациента. Рациональная терапия – это применение антибиотика не с максимально широким спектром действия, а с оптимальным с целью добиться эрадикации наиболее часто встречающейся флоры при каждом конкретном заболевании. Насколько оправдано назначать цефалоспорины более высокого поколения, если можно добиться такого же эффекта с помощью препарата с более узким спектром действия? При назначении АБП с избыточно широким спектром действия риск появления побочных эффектов выше, поскольку он в большей степени, чем препараты с оптимальным спектром, подавляет нормальную микрофлору [1]. Рациональная антибиотикотерапия предусматривает устранение возбудителя при минимальных побочных эффектах и отсутствии роста устойчивости микрофлоры.

Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр противомикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их действие на *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) и метициллин-чувствительные *Staphylococcus spp.* По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам и большинству препаратов более поздних поколений. Они обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий [3, 8]. Этого явно недостаточно для лечения большинства инфекций респираторного тракта.

В этом отношении более выигрышны цефалоспорины II поколения, к которым относятся в частности *цефуроксим аксетил* и цефаклор. Хотя цефаклор и относят к препаратам II поколения, по противомикробному спектру он скорее занимает промежуточное положение между цефалоспорины I и II поколения. Цефаклор по сравнению с *цефуроксимом аксетилом* характеризуется слабой активностью против гемофильной палочки и некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*). По действию на грамположительные бактерии *цефуроксим аксетил* также имеет преимущество перед

Таблица.

Основные бактериальные возбудители острых инфекций дыхательных путей

| Тонзиллофарингит | Острый средний отит | Острый синусит | Обострение хронического бронхита | Внебольничная пневмония |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>S. pyogenes</i> Вирусы | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> в ассоциации с анаэробами | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> Вирусы | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Вирусы <i>L. pneumophila</i> |

цефаклором. В связи с этим область клинического применения цефаклора больше соответствует цефалоспорином I поколения. Цефаклор характеризуется хорошей биодоступностью при приеме внутрь, при этом пища замедляет всасывание препарата. Цефалоспорины I поколения более активны в отношении грамположительной флоры, активность против грамотрицательных патогенов в большей степени свойственна цефалоспорином III и IV поколений. Для препаратов II поколения характерна противомикробная активность в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры в сочетании с хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно в условиях эмпирической терапии. Оригинальным представителем цефалоспоринов II поколения является препарат Зиннат™ (*цефуроксим аксетил*). Его появление на рынке можно назвать значительным прогрессом по сравнению с существовавшими ранее препаратами, такими как цефалотин, цефалексин и цефаклор. Благодаря наличию в химической структуре оксим-группы препарат устойчив к действию β-лактамаз. *Цефуроксим аксетил* более эффективен по сравнению с цефалоспорином I поколения в отношении респираторных патогенов, таких как *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые становятся антибиотикорезистентными вследствие формирования плазмидных β-лактамаз. При этом препарат сохраняет высокую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, таких как *S. pneumoniae*, *S. aureus* и др.

Цефуроксим аксетил является пролекарством и при приеме внутрь метаболизируется в стенке кишки до активного соединения – цефуроксима. Биодоступность *цефуроксима аксетила* увеличивается после приема пищи. При сходном противомикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Кроме того, спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Отличительной особенностью цефуроксима от препаратов I поколения (цефазолина, цефалексина и др.) является его выраженная активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (при сопоставимой активности в отношении грамположительных кокков). Это обусловлено тем, что цефуроксим обладает высокой устойчивостью к β-лактамазам, продуцируемым грамотрицательными возбудителями, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

Таким образом, цефуроксим активен в отношении большинства аэробных грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, включая штаммы, вырабатывающие β-лактамазу, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и грамотрицательных (*E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Providencia* spp.) микроорганизмов, а также анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.).

Эти свойства и сделали цефуроксим привлекательным для лечения острых бактериальных инфекций дыхательных путей. В связи с высокой экономической и терапевтической эффективностью пероральные цефалоспорины II поколения широко представлены в алгоритмах для лечения инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей. *Цефуроксим аксетил* в настоящее время рассматривается как основной препарат для лечения многих внебольничных респираторных инфекций (наряду с амоксициллином/

клавуланатом), причем при внебольничной пневмонии для пациентов II группы и при обострении хронического бронхита он является препаратом выбора [7].

Цефалоспорины относятся к группе тех препаратов, для которых важна не столько концентрация, сколько длительность взаимодействия с микроорганизмом. Это означает, что концентрация цефуроксима, превышающая МПК в 2–4 раза, должна сохраняться около 50 % времени между введениями, а повышение МПК, к примеру, до 20 раз не будет сопровождаться увеличением выраженности клинического эффекта. Из этого следует очень важный вывод: доза не является определяющей для клинического эффекта цефуроксима; более важна длительность взаимодействия антибиотика с микроорганизмом. Цефуроксим натрия предназначен исключительно для парентерального введения (внутримышечно или внутривенно), так как натриевая соль цефуроксима практически не всасывается при приеме внутрь. При периоде полувыведения, составляющем около 80 мин, терапевтическая концентрация цефуроксима сохраняется на протяжении 5–8 ч в зависимости от дозы, что определяет 3–4-кратное введение цефуроксима натрия.

Цефуроксим аксетил в форме таблеток, напротив, после приема внутрь хорошо всасывается и быстро гидролизуется в слизистой оболочке кишечника и крови в цефуроксим (биодоступность цефуроксима аксетила повышается до 50 % при приеме во время еды). Максимальная концентрация препарата создается через 2,5–3 ч после приема. В результате плавного повышения концентрации цефуроксима при применении *цефуроксима аксетила* увеличивается время экспозиции антибиотика с микроорганизмом, что позволяет использовать двукратный режим дозирования препарата (по 250–500 мг). Высокая безопасность и хорошая переносимость препарата Зиннат™ проверены временем, он разрешен к применению у детей с 3 мес, а также у взрослых и лиц пожилого возраста. При проведении эмпирической антибиотикотерапии важно учитывать не только ее эффективность, но и безопасность (в частности, гастроинтестинальную). Особый практический интерес с этой точки зрения представляет Зиннат™ как антибиотик-пролекарство, который поступает в кишечник в неактивной форме (*цефуроксим аксетил*) и активизируется в слизистой оболочке тонкого кишечника в цефуроксим, всасывающийся в системный кровоток. В дальнейшем цефуроксим легко проникает в различные ткани и среды организма, включая легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки.

Фармакокинетика препарата Зиннат™ выгодно выделяет его среди других антибиотиков-пролекарств, например цефалоспоринов III поколения; так, цефуроксим полностью выводится почками, не метаболизируется в печени и не выводится через ЖКТ с желчью. Учитывая то, что в просвете кишечника находится только неактивное пролекарство, можно с уверенностью говорить, что Зиннат™ оказывает незначительное воздействие на кишечную флору, минимизируя риск развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Уникальный фармакокинетический профиль препарата Зиннат™ позволяет создавать необходимые терапевтические концентрации в очагах инфекции, что обуславливает клиническую эффективность при лечении инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, и при-

нимать препарат 2 р/сут, что обеспечивает хорошую приверженность пациентов к лечению.

Наличие двух форм препарата дает возможность использовать цефуроксим для ступенчатой терапии. Такой способ антибиотикотерапии всегда имеет фармакоэкономическое преимущество перед стандартной парентеральной антибиотикотерапией. Лечение начинают с парентерального введения антибиотика Зинацеф™ (цефуроксим), после стабилизации состояния больного переводят на пероральный прием препарата Зиннат™ (цефуроксим аксетил). Применение одного и того же антибиотика как для внутривенного введения, так и для перорального приема, безусловно, является наиболее оптимальным, так как сокращает дни пребывания в стационаре, приводит к значительной экономии средств и более удобно для пациента. Следует отметить, что у цефтриаксона не существует пероральной формы; аналогично, у цефподоксима и цефтибутена нет парентеральных форм выпуска, поэтому ступенчатая терапия одним и тем же антибиотиком для большинства цефалоспоринов III поколения невозможна.

Выводы

Таким образом, рациональный выбор АБП для эмпирической терапии инфекций дыхательных путей – важный компонент ежедневной работы врачей широкого профиля. Основными бактериальными возбудителями пневмонии и инфекций нижних дыхательных путей, а также инфекций верхних дыхательных путей, таких как средний отит, синусит и тонзиллофарингит, являются *S.*

pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*. Большинство штаммов этих микроорганизмов высокочувствительны к цефалоспорино II поколения (цефуроксиму аксетилу). Наличие оксим-группы защищает цефуроксим аксетил от разрушающего действия большинства β-лактамаз. Благодаря перечисленным свойствам цефуроксим аксетил в настоящее время применяется для лечения внебольничных бактериальных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. При внебольничной пневмонии, остром среднем отите и инфекционном обострении хронического obstructивного заболевания легких Зиннат™ можно считать препаратом выбора согласно отечественным и многим зарубежным руководствам [9]. Цефалоспорино II поколения цефуроксим аксетил имеет сбалансированный спектр антибактериальной активности, оптимальный для эмпирической терапии ИДП. Высокая эрадикационная способность Зинната позволяет широко использовать его в амбулаторных условиях, что формирует позитивное отношение врачей к современным пероральным антибактериальным препаратам и позволяет реже использовать их инъекционные формы. Терапия современными пероральными антибиотиками оказывается выгоднее парентеральной терапии благодаря их высокой эффективности, снижению частоты осложнений, а также уменьшению числа побочных действий, непосредственно связанных с инъекциями. Особенности всасывания в кишечной стенке уменьшают количество нежелательных явлений при использовании пероральных форм препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стречунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Стречунский [и др.]. – 2007. – 463 с.
2. Богданов, М. Б. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии [Текст] / М. Б. Богданов, Т. В. Черненко. – Москва, 2004. – 219 с.
3. Slama, T. G. Клинические рекомендации по рациональному применению антибактериальных препаратов: критерии совета по рациональной антибиотикотерапии (CARAT) [Текст] / T. G. Slama // КИАИ. – 2010. – № 5–6 (34–35).
4. Рязанцев, С. В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов. Методические рекомендации [Текст] / С. В. Рязанцев. – Санкт-Петербург, 2007. – 39 с.
5. Носуля, Е. В. Атлас. Диагностика и лечение заболеваний уха [Текст] / Е. В. Носуля. – 2006.
6. Стречунский, Л. С. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей [Текст] / Л. С. Стречунский, М. Р. Богомилский // Актуальные вопросы отоларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. – Москва. – 2001. – С. 36–39.
7. Стречунский, Л. С. Возбудители острого бактериального синусита [Текст] / Л. С. Стречунский, А. А. Тарасов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 334–349.
8. Стречунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей [Текст] / Л. С. Стречунский, С. Н. Козлов. – Москва: Боргес, 2002. – 436 с.
9. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія». Наказ № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.

REFERENCES

1. Strachunskiy LS, et al. *Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii* (Anti-infective chemotherapy guidelines). *Moskva*. 2007;463 p.
2. Bogdanov MB, Chernenkaya TV. *Algoritmy i organizatsiya antibiotikoterapii* (Algorithms and organization of antibiotic therapy). *Moskva*. 2004;219 p.
3. Slama TG. *Klinicheskiye rekomendatsii po ratsionalnomu primeniyu antibakterialnykh preparatov: kriterii soveta po ratsionalnoy antibiotikoterapii (CARAT)* (A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria). *KIAI*. 2010;No 5–6.
4. Ryzantsev SV. *Etiopatogeneticheskaya terapiya ostryykh faringitov. Metodicheskiye rekomendatsii* (Etiopathogenetic therapy of acute pharyngitis: guidelines). *Sankt-Peterburg*. 2007;39 p.
5. Nosulya EV. *Atlas. Diagnostika i lecheniye zabolovaniy ukha* (Atlas. Diagnosis and treatment of middle ear diseases). *Moskva*. 2006.
6. Strachunskiy LS, Bogomilskiy MR. *Antibakterialnaya terapiya ostrogo srednego otita u detey* (Antibacterial therapy of otitis media in children). *Aktualnyye voprosy otolaringologii detskogo bozrasta i farmakoterapii bolezney LOR-organov*. *Moskva*. 2001;36–39.
7. Strachunskiy LS, Tarasov AA. *Vozbuditeli ostrogo bakterialnogo sinusita* (Acute bacterial sinusitis pathogens). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antiinfektsionnaya khimioterapiya*. 2005;7, No 4:334–349.
8. Strachunskiy LS, Kozlov SN. *Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. (Up-to-date antimicrobial chemotherapy: guidelines for physicians). *Moskva: Borges*. 2002;146 p.
9. *Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennyya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogi za spetsialnistyu "Pulmonologiya"*. *Nakaz № 128 vid 19.03.2007. Kyiv*. 2007;146 s. (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care. Decree # 128 dated 19.03.2007).

Медицина газета «Здоров'я України»,
№ 20. Жовтень, 2011 р.

Статья публикуется при содействии
компании «ГлаксосмитКляйн»

ZNNT/10/UA/24.10.2011/5509