

Цефтазидим, цефепим: антибактериальная активность и клиническая эффективность в акушерстве и гинекологии

Генитальные инфекции, к которым относится весь спектр воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, являются наиболее частой причиной обращения женщин за помощью к гинекологу. Это эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит. В связи с большим разнообразием возбудителей, вызывающих воспалительные процессы в женских половых органах, выбор эффективного антибиотика имеет решающее значение.

Для воспалительных заболеваний мочеполовой системы характерна полимикробная этиология с преобладанием условно-патогенной микрофлоры, входящей в состав нормальной микрофлоры влагалища и возбудителей, передающихся половым путем. Схемы антибактериальной терапии инфекционных заболеваний в акушерской и гинекологической практике должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра микроорганизмов: гонококков, хламидий, неспорообразующих анаэробов, грамположительных кокков, энтеробактерий.

Особенностями современного акушерства и гинекологии являются изменение контингента беременных и рожениц (увеличение числа женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, использующих ЭКО и гормональную терапию), высокая частота кесарева сечения, широкое использование с профилактической и лечебной целью антибактериальных препаратов, приводящее к формированию в стационарах антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [9, 10].

При выборе антибиотика отдаются предпочтение препаратам, которые создают высокие бактерицидные концентрации в месте воспаления, обладают щадящим воздействием на микрофлору кишечника и влагалища, а также периодом полувыведения, обеспечивающим минимальную кратность введения. Нарушение нормальной микрофлоры влагалища при антибиотикотерапии способствует колонизации влагалища энтеробактериями и грибами, что усугубляет течение основного заболевания.

Высокая эффективность цефалоспоринов III поколения предполагает их использование в терапии тяжелых инфекций половых путей, септицемии, бактериемии, для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств. Так, при исследовании эффективности цефтазида, антибиотика цефалоспоринового ряда III поколения, который нарушает биосинтез клеточной оболочки бактерий, были получены следующие результаты.

После однократного капельного введения 1 г в течение 30-60 мин абсорбция и проникновение цефтазида в ткани полости малого таза были высокими. Максимальный уровень (76,4 мкг/мл) был достигнут в сыворотке маточной артерии через 8 мин после введения. При этом максимальные концентрации варьировали от 46,8 до 62,1 мкг/г через 20 мин после введения, а терапевтическая концентрация лекарственного препарата составила 2,1 и 7,7 мкг/г через 5 ч и 40 мин после введения соответственно. Кривые концентрации в тканях соответствовали уровням сыворотки. Концентрации в экссудате забрюшинного пространства определяли после внутривенной капельной инфузии 1 г. Пиковые уровни варьировали от 26 до 32 мкг/мл после 30 мин введения, а уровень 8,53 мкг/мл сохранялся даже через 6 ч. Хороший результат применения суточной дозировки 2-4 г цефтазида наблюдался при таких гинекологических и акушерских заболеваниях, как внутриутробная инфекция, инфекция наружных половых органов, а также при пиелонефрите. Цефтазидим был эффективен в 13 из 14 случаев (коэффициент эффективности – 92,9%). Что касается побочных эффектов, то диспепсические расстройства, такие как дискомфорт в области желудка и рвота, наблюдались лишь в одном случае.

Клинический эффект и безопасность цефтазида в акушерстве и гинекологии были изучены в 7 случаях внутриутробных инфекций, в 8 случаях параметрита, в 1 случае абсцедирующего бартолинита и в 4 случаях внутрибрюшных инфекций. В общей сложности было проанализировано 20 случаев. Цефтазидим вводили в дозе 2 г/сут путем внутривенной капельной инфузии в течение 4-9 дней в зависимости от тяжести заболевания. Результаты показали эффективность цефтазида

в 13 из 20 случаев, и особенно при внутриутробных инфекциях, где он был эффективен во всех случаях. Эффективность была несколько ниже при параметрите и инфекции почек. В ходе лечения цефтазидимом не наблюдалось ни побочных реакций, ни патологических показателей лабораторных исследований.

Цефепим – цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Механизм его действия заключается в ингибировании синтеза бактериальной оболочки клетки, из-за чего его относят к бактерицидным препаратам широкого спектра, охватывающим как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Он эффективно борется с такими патогенными микробами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Enterobacteriaceae* с множественной лекарственной устойчивостью. В отличие от цефалоспоринов III поколения, он устойчив к плазмид- и хромосом-опосредованным β-лактамазам благодаря расширению своего антибактериального спектра. У цефепима низкое сродство к β-лактамазам, он менее чувствителен к гидролизу этими ферментами в сравнении с цефалоспорины других поколений и некоторыми другими β-лактамами антибиотиками. Цефепим проявляет более высокую стабильность к β-лактамазам типа SHV, вырабатываемым *Enterobacteriaceae*, и более высокую активность в отношении штаммов, продуцирующих эти ферменты, чем другие цефалоспорины (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) [1-3].

К важнейшим свойствам цефепима относятся: широкий спектр антимикробной активности (в сравнении с препаратами предыдущих поколений), стабильность к β-лактамазам расширенного спектра, активность в отношении большинства грамотрицательных бактерий, хорошая проникаемость препарата в ткани, сохранение высоких концентраций на протяжении 12 ч, удобная дозировка, хорошая переносимость и отсутствие токсического эффекта, доказанная эффективность в сравнительных клинических исследованиях. Такие свойства цефепима объясняют его высокую клиническую эффективность как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антибактериальными препаратами для лечения тяжелых инфекций органов малого таза.

Цефепим успешно зарекомендовал себя в лечении различных акушерско-гинекологических инфекций, о чем свидетельствуют данные клинических исследований. При назначении цефепима по 1 г 2 р./сут в течение 3-10 дней 19 женщинам с генитальными инфекциями (10 – с внутриматочной инфекцией, 2 – с пельвиоперитонитом, 2 – с параметритом, 2 – с бартолиниевым абсцессом, 3 – с другими инфекциями), клинический эффект наблюдали во всех случаях, бактериологический – в 81% [4]. Клиническая эффективность цефепима при лечении 11 женщин с гинекологическими инфекциями (аднексит, пельвиоперитонит и пр.) составила 100%; элиминация – 8 из 11 выделенных штаммов микроорганизмов [5].

При анализе результатов 7 исследований, проводимых в Японии и охватывающих 69 пациенток с акушерско-гинекологической инфекцией, выявлено, что клинический эффект цефепима колеблется от 75 до 100%, составляя в среднем 93% [6].

Продолжительность применения антибиотика определяется характером и тяжестью заболевания. Неоправданно длительная антибиотикотерапия увеличивает частоту побочного действия препаратов (развития дисбактериоза, антибиотик-ассоциированной диареи) [11]. В большинстве случаев антибиотика могут быть отменены через 2-3 дня после нормализации температуры. Если в течение 48-72 ч после начала антибиотикотерапии отсутствует положительная динамика заболевания, следует решить вопрос о смене антибактериальных препаратов.

Эффективность и безопасность цефепима изучались в исследованиях, включавших пациентов, госпитализированных с осложненными интраабдоминальными инфекциями. Общее количество наблюдаемых составило 323 человека. Все они принимали участие в проспективном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании, сравнивающим эффективность комбинации цефепима (2 г каждые 12 ч) с внутривенным введением метронидазола (500 мг каждые 6 ч) (n=164) и имипенема/циластатина (500 мг каждые 6 ч) (n=159) при максимальной длительности лечения 14 дней. Результаты исследования показали, что уровень клинического излечения в группе «цефепим + метронидазол» был значительно выше (88%), чем у пациентов, получавших имипенем/циластатин (76%) (p=0,02). Эрадикация патогенов была отмечена у большего (p=0,01) количества пациентов, получавших цефепим в сочетании с метронидазолом (89%), нежели в группе, получающей имипенем/циластатин (76%) [7].

Комбинация антибактериальных препаратов показана при лечении заболеваний полимикробной этиологии с целью снижения развития антибиотикорезистентности некоторых видов бактерий, для уменьшения дозы используемых препаратов и их побочного действия. Однако следует учитывать, что комбинированная терапия, как правило, менее выгодна экономически, чем монотерапия.

Препаратами выбора для проведения периперитонеальной антибиотикопрофилактики также являются цефалоспорины III поколения. Она проводится при оперативных вмешательствах с лапаротомическим, лапароскопическим и трансвагинальным доступами, при кесаревом сечении, медицинских абортах. Заключается она во введении одной терапевтической дозы антибактериального препарата широкого спектра действия внутривенно за 30 мин до начала операции или после пережатия пуповины при кесаревом сечении. В случае необходимости (экстренные оперативные вмешательства у необследованных пациенток, кесарево сечение после длительного безводного периода) введение антибиотика повторяют внутримышечно через 8 и 16 ч после первого введения.

Таким образом, цефтазидим и цефепим являются высокоэффективными антимикробными препаратами широкого спектра действия, которые вызывают минимальное количество побочных эффектов, что позволяет рекомендовать их для лечения различного рода инфекционных заболеваний органов малого таза. Эти антибиотики демонстрируют высокую клиническую эффективность даже в лечении тяжелых микст-инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Литература

1. Яковлев С.В. Цефепим – цефалоспориновый антибиотик IV поколения // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 32-37.
2. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs. – 1994. – Vol. 47. – P. 471-505.
3. Jones R.N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients // Am. J. Med. – 1996. – Vol. 100, Suppl. 6A. – P. 3-12.
4. Cho N., Fukunaga K., Kunii K. et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on cefepime in obstetrics and gynecology // Chemotherapy Tokyo. – 1991. – Vol. 39, Suppl. 2. – P. 342-349.
5. Kitagawa M., Ochiai K., Sekine T. et al. Clinical study of cefepime for infection of female genital organs // Ibid. – P. 544-546.
6. Chemotherapy Tokyo. – 1991. – Vol. 39, Suppl. 2.
7. Endimiani A., Pelez F., Bonomo R.A. Cefepime: reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(6):805-824.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Изд-во НИИХ СГМА, 2007. – 384 с.
9. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология, 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
10. Kiser C., Nawab U., McKenna K., Aghai Z.H. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133(6). – P. 992-998.
11. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13(4). – С. 322-334.

Подготовила Ирина Дука



АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАЦЕФ Цефтазидим



ЗАЦЕФ:

- високий бактерицидний потенціал щодо *P. aeruginosa*;
- висока ефективність при інфекціях сечовивідних шляхів;
- безпечне використання у хворих з порушенням функції печінки, низька гепатотоксичність.

ЦЕБОПІМ:

- найбільш широкий спектр антимікробної активності, що включає Гр(+) коки і Гр(-) бактерії (*Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*);
- активність до багатьох штамів Гр(-) бактерій, стійких до цефалоспоринов III покоління;
- лікування важких інфекцій, викликаних полірезистентною мікрофлорою.

ЦЕБОПІМ Цефепім



МЕРОБОЦИД:

- високий рівень стійкості до β -лактамаз;
- підвищена активність щодо Гр(-) бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*;
- легке проникнення в різні тканини та рідини;
- хороший профіль безпеки, відсутність негативних реакцій з боку ЦНС.

МЕРОБОЦИД Меропенем



БХФЗ  ВСРР
www.bcrr.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
вул. Миру, 17, м.Київ, Україна, 03134
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗАЦЕФ Р.п. МОЗ України № UA/8417/01/01 від 25.04.2013. Склад: 1 флакон містить 1 г цефтазидиму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринов III покоління. Код АТХ J01D D02. Показання. Лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: тяжкі інфекції (сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт). Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі. Спосіб застосування та дози. Добова доза для дорослих становить від 1 г до 6 г за 2-3 введення шляхом в /в або в /м ін'єкції. Побічні реакції: кандидоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анафілаксія, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕБОПІМ Р.п. МОЗ України № UA/10490/01/02 від 03.03.2015. Склад: 1 флакон містить 1 г цефепіму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринов IV покоління. Код АТХ J01D E01. Показання. Дорослі. Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою: дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт; шкіри та підшкірної клітковини; інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів; гінекологічні; септицемія. Спосіб застосування та дози. Зазвичай дорослим слід вводити по 1 г в /в, в /м через кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, псевдомембранозний коліт, парестезії, неспокій, ниркова недостатність, периферичні набряки, порушення функції печінки. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МЕРОБОЦИД Р.п. МОЗ України № UA/14640/01/01; UA/14640/01/02 від 21.09.2015. Склад: 1 флакон містить 500 мг або 1000 мг меропенему. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Карбапеніми. Код АТХ J01D H02. Показання. Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців, таких як: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонії; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; гострий бактеріальний менінгіт. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям з масою тіла понад 50 кг 1-2 г кожні 8 годин у вигляді в /в інфузії або 1 г у вигляді в /в ін'єкції. Побічні реакції: еозинфілія, тромбоцитопенія, анафілактичні реакції, головний біль, діарея, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня білірубіну. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.