

Роль захищених цефалоспоринов у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів

На сьогодні інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), а саме пневмонії, є однією з головних причин високого рівня захворюваності та смертності від інфекційних захворювань у світі. Так, на респіраторну бактеріальну інфекцію, що є найпоширенішим показанням до призначення антибактеріальних лікарських засобів, припадає приблизно 80-90% випадків ІНДШ.

Фактори, що впливають на вибір антибактеріального засобу

Антибіотикотерапія (АБТ) вважається єдиним раціональним методом лікування бактеріальних пневмоній і зазвичай призначається емпірично з огляду на анамнез, клінічну картину й епідеміологічну ситуацію. Вибір оптимального етіотропного протимікробного препарату залежить насамперед від умов виникнення інфекції. Відповідно до цього пневмонії класифікують на позагоспітальні та госпітальні, етіологія збудників яких істотно відрізняється. Необхідно відзначити також важливість виявлення супутньої патології та певних факторів ризику, котрі можуть бути асоційовані з певними збудниками пневмоній.

Найпоширенішими причинами негоспітальної пневмонії різного ступеня тяжкості та в різних вікових групах є *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) і атипові збудники. Однак останнім часом спостерігається зростання частоти ІНДШ, спричинених бактеріями з високим потенціалом резистентності до протимікробних засобів, такими як *Staphylococcus aureus* (зокрема, метицилінрезистентний золотистий стафілокок – МРЗС) і грамнегативні мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, представники сімейства *Enterobacteriaceae*).

Розвиток внутрішньолікарняної пневмонії частіше асоціюється з такими патогенами, як *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* й акінетобактерії (*Acinetobacter*). Окрім того, наявна тенденція до зростання ролі внутрішньолікарняних і позалікарняних штамів МРЗС у розвитку нозокоміальних пневмоній (Allen M. et al., 2008).

Відповідно до останніх настанов Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2019), для призначення раціонального режиму АБТ у хворих на позалікарняну чи нозокоміальну пневмонію необхідним є оцінювання ступеня тяжкості захворювання. Так, у разі надання первинної медичної допомоги з цією метою використовують шкалу CRB65, вторинної – шкалу CURB65. У всіх пацієнтів перед призначенням АБТ необхідно з'ясувати основні дані, котрі можуть свідчити про наявність резистентності збудників до певних груп антибактеріальних засобів. Окрім того, при внутрішньолікарняній пневмонії слід зважати на тяжкість захворювання та тривалість перебування в стаціонарі до моменту виникнення хвороби, ризик розвитку ускладнень (наприклад, наявність супутньої патології легень або імуносупресії). Емпіричну АБТ необхідно застосувати не пізніше ніж за 4 год після встановлення діагнозу пневмонії. У разі високої ймовірності сепсису чи за наявності у хворого одного з критеріїв високого ризику розвитку сепсису антибіотики необхідно застосувати протягом 1 год.

Переваги застосування цефалоспоринов у лікуванні пневмоній

Одними з найефективніших антибактеріальних засобів, які широко використовуються для лікування позагоспітальних і нозокоміальних пневмоній, є цефалоспоринові. Вони належать до препаратів першого вибору при веденні пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії (наприклад, із симптомами сепсису) чи при високому ризику антибіотикорезистентності.

Цефалоспоринові є β-лактамними антибіотиками з широкою протимікробною активністю, доведеною клінічною ефективністю та сприятливим профілем безпеки. Їхня бактерицидна дія зумовлена пригніченням ферментів клітинної стінки сприйнятливих бактерій – тим самим порушується синтез білків клітини. Крім того, цефалоспоринові мають хороші фармакокінетичні показники, зокрема здатність проникати в більшість тканин і рідин організму, особливо під час запальних процесів.

Усього виділяють п'ять поколінь цефалоспоринов, які мають різний спектр антибактеріальної дії, структуру та стійкість до β-лактамаз. Так, препарати I покоління чинять бактерицидну дію головним чином щодо грампозитивних мікроорганізмів. Препарати I та II покоління характеризуються високою активністю щодо β-лактамаз пневмококів, III та IV покоління – щодо грамнегативних бактерій.

Цефоперазон – ін'єкційний цефалоспорин III покоління, що активний стосовно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Комбінація цефалоспоринов із сульбактамом дозволяє розширити антимікробний спектр дії за рахунок грамнегативних бактерій і появи додаткової активності проти госпітальних штамів.

Важливо зазначити, що деякі цефалоспоринові III покоління, а саме цефтазидим і захищені цефалоспоринові (цефоперазон/сульбактам), мають високу антипсевдомональну активність. Отож застосування зазначених препаратів відіграє вирішальну роль у комбінованій АБТ підозрюваної чи підтвердженої бактеріальної пневмонії, спричиненої *P. aeruginosa*.

Головним недоліком цефалоспоринов є відсутність активності щодо атипичних збудників позагоспітальних пневмоній та ентерококів. Відзначається також низька активність стосовно МРЗС (за винятком цефтароліну та цефтобіпролу) й анаеробних грамнегативних баціл (окрім цефотетану та цефотоксину).

Перевагами застосування цефалоспоринов при веденні пацієнтів із пневмонією на різних ланках медичної допомоги є їх добра переносимість, низький рівень токсичності й, відповідно, низький ризик небажаного впливу. До суттєвих побічних реакцій, які можуть виникати на тлі застосування цефалоспоринов, належать насамперед прояви алергії.

Частота виникнення реакцій гіперчутливості на тлі застосування цефалоспоринов є значно нижчою порівняно з пеніциліновими лікарськими засобами. Проте приблизно 10% хворих, у котрих в анамнезі відзначалася анафілаксія стосовно пеніцилінів, мають високий ризик розвитку перехресних реакцій гіперчутливості до цефалоспоринових антибіотиків.

Деякі пацієнти можуть скаржитися на місцевий біль при внутрішньом'язовому (в/м) уведенні засобу, котрого можна уникнути шляхом розведення антибіотика розчином лідокаїну. Натомість при повільному внутрішньовенному (в/в) (протягом 2-4 хв) уведенні цефалоспоринов частота розвитку флебітів була низькою – менш як 1%.

Небажаний вплив на шлунково-кишковий тракт спостерігається переважно при пероральному застосуванні цефалоспоринов – приблизно у 2% випадків.

Варто відзначити легкість і зручність дозування цефалоспоринов. До того ж їх можна застосовувати в поєднанні з іншими антибіотиками, що є значною перевагою при лікуванні тяжких пневмоній і пневмоній, спричинених резистентними штамми бактерій.

Менеджмент позагоспітальної пневмонії: значення цефалоспоринов

Висока протимікробна активність цефалоспоринов щодо *S. pneumoniae* є причиною їх широкого застосування з метою емпіричного лікування хворих на позагоспітальну пневмонію. Крім того, ці препарати належать до засобів першого вибору при веденні пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії (наприклад, із симптомами сепсису) та/або при високому ризику інфекції, зумовленої антибіотикорезистентними штамми бактерій.

Згідно з оновленими рекомендаціями Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), лікування амбулаторних хворих на позагоспітальну пневмонію передбачає альтернативне застосування цефалоспоринов II або III покоління разом із пероральним прийомом макролідів у таких випадках:

- хворі із супутньою патологією;
- пацієнти, котрі приймають імунодепресанти;
- особи, в яких застосовували антибіотики протягом останніх 3 міс та/або з іншими факторами ризику інфекції, спричинених резистентними штамми *S. pneumoniae*.

Госпіталізацію необхідно здійснювати за умови помірного чи тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії. У разі стаціонарного ведення хворих рекомендується комбіноване лікування макролідами разом із такими цефалоспориновими антибіотиками, як цефотаксим або цефтріаксон. Натомість схема АБТ у пацієнтів, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, передбачає застосування цефотаксиму/цефтріаксону в комбінації з макролідами чи респіраторними фторхінолонами. Згідно з Уніфікованим протоколом надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію, у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання рекомендоване застосування парентеральних антибіотиків.

У всіх випадках позагоспітальної пневмонії тривалість терапії має становити не менш ніж 5 днів. Якщо у пацієнта спостерігається відсутність лихоманки від 48 до 72 год і немає жодних ознак ускладнень, розглядають питання щодо завершення лікування. Крім того, при парентеральному застосуванні антибактеріальних засобів рекомендується щоденний

огляд пацієнтів. Досягнення гемодинамічної стабільності, покращення загального клінічного стану, змога ковтати пероральні препарати та відсутність порушення функції шлунково-кишкового тракту є ознаками, котрі дозволяють перевести пацієнта на пероральну АБТ.

Застосування цефалоспоринов у хворих на госпітальну пневмонію

Завдяки широкому спектру протимікробної активності цефалоспоринов щодо ключових збудників нозокоміальної пневмонії їх роль у терапії пацієнтів зазначеного профілю не викликає жодного сумніву.

Відповідно до рекомендацій NICE щодо призначення антибактеріальних засобів у хворих на госпітальну пневмонію (2019), цефалоспоринові III покоління (цефтріаксон і цефтазидим) є парентеральними антибіотиками першого вибору в пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії, симптомами сепсису чи високим ризиком інфекції, спричиненої резистентними штамми мікроорганізмів.

Емпірична АБТ завжди має бути адаптована до місцевих особливостей стійкості бактерій. Призначення парентеральних антибіотиків необхідно переглянути через 48 год і залежно від стану пацієнта перейти на пероральне їх застосування впродовж 5 днів із подальшим переглядом терапії.

Проблема резистентності до цефалоспоринов

Актуальним питанням сучасної медицини є розвиток резистентності великої кількості збудників до значного числа антибактеріальних засобів. Основною причиною цього є наявність вільного доступу населення до протимікробних препаратів та їх неправильне застосування – недотримання ефективних доз і тривалості курсу лікування.

Неефективність бактерицидної дії багатьох груп антибіотиків зумовлена виникненням нових штамів бактерій, які здатні продукувати β-лактамази. Це стало причиною резистентності багатьох мікроорганізмів не тільки до цефалоспоринових, а й до інших β-лактамних антибіотиків.

Яскравим прикладом є виникнення резистентних штамів стрептококів, які донедавна вважалися мікроорганізмами з високою чутливістю до цефалоспоринов. Глобальна проблема набутої резистентності цих бактерій зумовлена поширенням і нерациональним застосуванням протимікробних засобів. Так, відомі випадки виділення окремих штамів стрептококів групи В та *viridans*, резистентних до цефалоспоринов I-III поколінь.

Унаслідок цього застосування цефалоспоринов у клінічній практиці поступово втрачало ефективність. Вирішенням проблеми стало використання β-лактамних антибіотиків у поєднанні з інгібіторами β-лактамаз, серед яких високоефективним є сульбактам. Комбінування цих лікарських засобів розширює можливості АБТ та є запорукою успішного лікування ІНДШ, спричинених резистентними штамми бактерій.

Поєднане застосування цефалоспоринових антибіотиків (цефтріаксон або цефоперазон) із сульбактамом продемонструвало позитивний клінічний ефект у багатьох клінічних дослідженнях. За даними J. Xia та співавт., комплексне застосування цефоперазону/сульбактаму разом з іншими протимікробними лікарськими засобами мало синергичний і адитивний бактериостатичний вплив на карбапенемрезистентний штам *A. baumannii*. Слід також зазначити, що використання комбінації цефтріаксон/сульбактам у терапії інфекцій, зумовлених резистентними штамми мікроорганізмів, характеризувалося аналогічною ефективністю при мінімальній побічній дії порівняно з комбінацією цефоперазон/сульбактам.

На фармацевтичному ринку України доступними препаратами захищених цефалоспоринов є Цефопектам (цефоперазон/сульбактам), Цефободид (цефоперазон) і Цефтрактам (цефтріаксон/сульбактам) виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Ці лікарські засоби досить широко застосовуються в терапії позагоспітальних і нозокоміальних пневмоній. Завдяки наявності у складі високоефективного інгібітора β-лактамаз сульбактаму препарати знайшли своє застосування в комплексному лікуванні ІНДШ, спричинених резистентними штамми мікроорганізмів.

Отже, захищені цефалоспоринові є оптимальними засобами для терапії пневмоній, зумовлених резистентними мікроорганізмами. Застосування доступних вітчизняних препаратів Цефтрактам, Цефободид і Цефопектам (ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») є передумовою успішного лікування пацієнтів зазначеного профілю.

Підготувала Лілія Нестеровська



АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ЦЕФОБОЦИД

Цефоперазон



ЦЕФОБОЦИД:

- висока ефективність лікування інфекцій жовчовивідних шляхів та органів черевної порожнини;
- безпечне використання при нирковій патології, особливо в умовах зниження фільтраційної здатності нирок.

ЦЕФОПЕКТАМ:

- виражена дія на штами, чутливі до цефоперазону;
- запобігання деструкції цефоперазону дією β -лактамаз стійких мікроорганізмів;
- синергізм дії (зниження приблизно в 4 рази мінімальних концентрацій, що пригнічують мікроорганізми, в комбінації, порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо).

ЦЕФОПЕКТАМ

Цефоперазон + Сульбактам



ЦЕФТРАКТАМ

Цефтріаксон + Сульбактам



ЦЕФТРАКТАМ:

- виражена дія на штами, чутливі до цефтріаксону;
- зниження в декілька разів МІК у порівнянні з цефтріаксоном;
- найтриваліший період напіввиведення з усіх відомих цефалоспоринов III покоління.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФОБОЦИД. Р.п. МОЗ України № UA/9239/01/01 від 06.09.2013. Склад: 1 флакон містить 1г цефоперазону. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Цефоперазон. Код АТС J01D D12. Показання. Інфекції дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт, холецистит та інші інтраабдомінальні інфекції. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Звичайна добова доза становить 2-4г/добу, розподілена на рівні частини, що вводяться кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, лейкопенія, анемія, подовження протромбінового часу, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФОПЕКТАМ Р.п. МОЗ України № UA/13412/01/01; UA/13412/01/02 від 20.01.14. Склад: 1 флакон містить: (500 мг цефоперазону + 500 мг сульбактаму) або (1г цефоперазону + 1г сульбактаму). Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D62. Показання. Інфекції дихальних шляхів; перитоніт, холецистит, холангіт; запальні захворювання органів малого тазу. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Звичайна доза препарату становить 2-4г на добу в /в або в /м, в еквівалентно розділених дозах кожні 12 годин. Побічні реакції: лейкопенія, зниження рівня гемоглобіну та /або гематокриту, дефіцит вітаміну К, анафілактичні реакції, кандидамікоз. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФТРАКТАМ Р.п. МОЗ України № UA/13736/01/01; UA/13736/01/02 від 10.07.2014. Склад: 1 флакон містить 500 мг цефтріаксону + 250 мг сульбактаму або 1000 мг цефтріаксону + 500 мг сульбактаму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D54. Показання. Інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; гонорея; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях. Спосіб застосування та дози. Добова доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 1,5-3г препарату 1 раз на добу. Дозу 3г рекомендується вводити у вигляді в /в інфузії. Побічні реакції: діарея, нудота, панкреатит, шлунково-кишкова кровотеча, преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі, підвищення 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.

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