

Сравнение пероральных цефалоспоринов: микробиология и точки соприкосновения

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой значительную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Она ставит под угрозу эффективную профилактику и успешное лечение растущего числа инфекций, вызываемых бактериями, паразитами, вирусами и грибами. Рутинные оперативные вмешательства и банальные инфекционные заболевания снова станут опасными для жизни человека из-за быстрого появления и распространения в мире устойчивых к лекарственным средствам супермикробов. По оценкам экспертов, только в США и Европе резистентные к противомикробным препаратам инфекции в настоящее время приводят к 50 тыс. смертей в год, более 100 тыс. людей ежегодно умирают в других регионах мира от нечувствительности патогенной микрофлоры к существующим антибиотикам. Если не замедлить прогрессирование антибиотикорезистентности, то последствия будут еще печальнее. Поэтому доклад о рациональном применении цефалоспоринов в контексте глобальной антибиотикорезистентности, представленный на научно-практической конференции с международным участием «Инновации в детской гастроэнтерологии и нутрициологии в практике детского и семейного врача» в г. Харькове заведующим кафедрой госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктором медицинских наук, профессором Геннадием Александровичем Леженко вызвал огромный резонанс среди клиницистов.

— Ежегодно в мире используется порядка 700–800 т антибиотиков. Противомикробные препараты, особенно их пероральные формы, преимущественно назначаются в амбулаторной практике. Чаще всего антибиотики применяются при патологии респираторного тракта (в среднем 50–70% от всего потребления), заболеваниях мочеполовой системы и кишечных инфекциях. Внебольничное использование антибиотиков составляет 2/3 их мирового оборота. Вследствие чрезмерного и нерационального применения противомикробных препаратов в медицине, ветеринарии, агроиндустрии формируется невосприимчивость патогенной микрофлоры к их воздействию. Согласно результатам независимого обзора относительно устойчивости к противомикробным препаратам, к 2050 г., если не будут приняты соответствующие меры, в результате инфекций, вызванных нечувствительными к антибиотикам возбудителями, могут умирать 10 млн человек в год, что больше, чем от рака и диабета вместе взятых в настоящее время.

Из-за появления большого количества резистентных штаммов микроорганизмов фармацевтическая промышленность стремится активно поставлять новые антибиотики. Однако, согласно последним данным, большинство препаратов, находящихся в настоящее время на стадии клинической разработки, являются модификациями уже существующих классов антибиотиков, по сути генериками. В то же время количество новых, впервые синтезированных молекул противомикробных препаратов стремительно уменьшается. Так, за 1983–1987 гг. были разработаны 16 оригинальных антибиотиков, с 1998 по 2002 гг. создано только 7, в 2003–2007 гг. официально зарегистрировано всего 4 новых лекарственных средства. На фоне уменьшения количества инновационных молекул антибиотиков практически утрачена значимость важных групп препаратов: тетрациклинов, ранних цефалоспоринов, ко-тримоксазола и др. Лишь немногие препараты потенциально могут применяться для лечения резистентных к антибиотикам инфекций.

Механизмы формирования невосприимчивости патогенной микрофлоры к воздействию одного или нескольких антибактериальных средств разнообразны. В настоящее время различают природную и приобретенную резистентность. Истинная природная устойчивость является постоянным видовым признаком болезнетворных возбудителей, легко прогнозируется и характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишеней для действия антибиотика или ее недоступностью из-за первично низкой проницаемости микробной клетки либо ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной резистентности антибиотиками клинически неэффективны. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов микроорганизмов в результате получения новой генетической информации или изменения уровня экспрессии собственных генов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях противомикробных препаратов, которые обычно подавляют основную часть микробной популяции. Сформированный таким образом резистентный штамм в дальнейшем способен к быстрому внутри- и межвидовому горизонтальному переносу генов медикаментозной устойчивости.

Основными причинами распространения в мире устойчивых бактерий является низкий уровень гигиены, использование антибиотиков без показаний, их назначение без учета данных о локальной резистентности, неправильное подборенные дозы и длительность лечения, бесконтрольное использование в разных сферах деятельности (более 50% антибиотиков в мире применяются не в медицине).

Проблема антибиотикорезистентности многогранна, поэтому ВОЗ разработала стратегический план действий для ее решения, предусматривающий углубленное изучение вопросов устойчивости к противомикробным препаратам, инфекций, вызванных нечувствительными к антибиотикам возбудителями, в том числе за счет эффективного эпидемиологического надзора, снижение заболеваемости,

оптимизацию использования антибиотиков, увеличение инвестиций в разработку новых лекарственных средств, вакцин, диагностических инструментов.

Одним из важных этапов устранения медикаментозной резистентности является проведение динамического бактериального мониторинга для расшифровки вида возбудителя, оценки локальной антибиотико- и фагорезистентности, принятия обоснованного решения относительно лечения и антибиотикопрофилактики. Общеизвестно, что к основным возбудителям бактериальных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей относятся пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, стрептококк, стафилококк, синегнойная палочка, энтеробактерии, микоплазма, хламидия (Д.Н. Гилберт и соавт., 2012). В структуре возбудителей инфекций мочевыводящей системы у детей, согласно данным Европейской ассоциации урологов за 2013 г., преобладают *E. coli* (56,7%), затем — *Proteus* (8,5%), *Enterococcus* (8,5%), *Klebsiella pneumoniae* (8,0%), *Enterobacter cloacae* (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,4%). Однако ежегодно наблюдается изменение микрофлоры и частоты встречаемости патогенных микроорганизмов. Так, при сравнительном анализе наиболее частых бактериальных возбудителей респираторных инфекций у детей в 2017 г. обнаружено заметное снижение по сравнению с 2014 г. значимости *Haemophilus influenzae*, *H. haemolyticus* в развитии заболеваний дыхательных путей на фоне увеличения удельного веса *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Частота выделения *H. influenzae* у детей при тонзиллофарингите, риносинусите, остром бронхите, пневмонии в 2014 и 2017 гг. также имела существенные различия. За последние годы в этиологической структуре возбудителей острых и хронических инфекций мочевыводящих путей отмечалось значительное снижение традиционной роли *E. coli*, 2-е место по распространенности заняли энтерококки (*E. faecalis* и *E. faecium*), что в ряде случаев объясняет неэффективность эмпирической антибиотикотерапии (собственные данные).

В контексте рационального применения антибиотиков при глобальной антибиотикорезистентности имеет значение постановка точного диагноза, идентификация болезнетворной микрофлоры, наличие достоверных данных о локальной чувствительности патогенных бактерий, понимание клинической эффективности противомикробных препаратов, включая безопасность, фармакокинетику, фармакоэкономику и формы выпуска лекарственных средств, оценка тяжести состояния, необходимость эрадикации. К сожалению, в Украине отсутствует национальный реестр локальной резистентности микроорганизмов, поэтому клиницисты вынуждены ориентироваться на международные данные.

Выбирая препарат для эмпирической антибактериальной терапии, необходимо отдавать предпочтение такому лекарственному средству, которое воздействует как на грампозитивную, так и на грамотрицательную микрофлору. В этом аспекте внимания клиницистов заслуживают цефалоспорины. На сегодняшний день выделяют пять поколений цефалоспоринов. В настоящее время у детей цефалоспорины V поколения не применяются. Использование цефалоспоринов IV поколения в амбулаторной практике ограничено из-за парентеральной формы выпуска.

Основной особенностью цефалоспоринов I поколения является их высокая антистафилококковая активность (за исключением MRSA), однако бактерицидное действие в отношении некоторых грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *P. mirabilis*) значительно ниже, чем у препаратов II–IV поколений. Цефалоспорины I поколения не действуют на энтерококки, листерии, сальмонеллы, шигеллы, к ним устойчивы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*; по уровню влияния на *S. pneumoniae* значительно уступают аминопенициллинам. Поэтому цефалоспорины I поколения не могут служить препаратами выбора для лечения респираторной патологии. Цефалоспорины II поколения по действию на грампозитивные кокки не отличаются от таковых I поколения, однако



Г.А. Леженко

проявляют более высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, некоторых штаммов клебсиелл, протей).

Цефалоспорины III поколения обладают широким спектром действия относительно многих грампозитивных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая некоторые нозокомиальные полирезистентные штаммы. Они представлены парентеральными и пероральными формами выпуска, что позволяет успешно использовать эти лекарственные средства в стационаре и в амбулаторных условиях. Действующими веществами пероральных цефалоспоринов этого поколения являются цефиксима тригидрат и цефподоксима проксетил.

В соответствии с официальной аннотацией оба препарата аналогично воздействуют на одинаковую патогенную микрофлору. Однако, согласно последним данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), цефиксим практически не влияет на *S. pneumoniae* в отличие от цефподоксима.

Также цефподоксим проявляет в 2,5 раза большую, чем цефиксим, активность против гемофильной палочки, в 5 раз — против моракселлы и в несколько сот раз — пневмококка. Поэтому наиболее эффективным препаратом для лечения легочной патологии среди пероральных цефалоспоринов III поколения является именно цефподоксим. Показания к применению цефиксима — заболевания мочевыводящей системы, обусловленные *E. coli*. Доказано, что стандартная доза цефиксима создает в моче концентрацию лекарственного вещества в 650 раз больше необходимой для эрадикации этого патогена.

В Украине для успешного лечения в педиатрической практике инфекций респираторной и мочевыводящей системы применяются качественные и эффективные цефалоспорины III поколения от ведущей биофармацевтической корпорации Иордания Pharma International Company — Цефодокс и Цефикс. Цефодокс (цефподоксим) выпускается в форме порошка для приготовления оральной суспензии по 50 и 100 мг/5 мл во флаконах по 50 мл (разрешен к применению у детей от 5 мес) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 100 и 200 мг (для взрослых и детей старше 12 лет). Детям в возрасте от 5 мес до 12 лет препарат назначают в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (максимальная суточная доза — 400 мг). Длительность лечения зависит от тяжести заболевания и определяется индивидуально. Приготовленную суспензию Цефодокс принимают во время еды для усиления биодоступности лекарственного средства. Цефикс (цефиксим) представлен в форме порошка для приготовления 30 и 60 мл оральной суспензии по 100 мг/5 мл (для детей от 6 мес) и капсул по 400 мг (для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг). Рекомендуемая доза препарата Цефикс для детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет с массой тела до 50 кг составляет 8 мг/кг в сутки за 1 прием или 4 мг/кг каждые 12 ч в зависимости от тяжести заболевания.

Таким образом, каждый антибиотик имеет свою точку приложения, эмпирический выбор антимикробного препарата не означает случайное назначение, а должен соответствовать критерию «назначенный на основании опыта». Ввиду особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и спектра противомикробного воздействия, цефподоксим (Цефодокс) является эффективным средством для лечения бактериальной респираторной патологии, а цефиксим (Цефикс) — инфекции урогенитального тракта у детей.

Подготовила Виктория Бандалетова

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір більшості
лікарів України⁴



¹ С.П. Кривогузов "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.

² Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72–75

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс

⁴ Серед пероральних цефалоспоринів 3-ї генерації за даними аналітичної системи pharmstandart.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: сефродоксим; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетили) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетили) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарозо-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому дозу препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинofilія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомированість, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАт, АлАт, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична. Р.п.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02