

Л.С. Овчаренко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, А.А. Вертегел, к.м.н., Т.Г. Андриенко, И.И. Редько, Н.В. Жихарева, И.В. Самохин, Запорожская медицинская академия последипломного образования

Современный опыт применения цефуроксима аксетила в педиатрической практике

Рациональный выбор антибактериального препарата для эмпирической терапии инфекционной патологии у детей является важной составляющей ежедневной работы педиатров и семейных врачей. Для его эффективной реализации необходимо учитывать множество составляющих: возраст ребенка, характер патологии, частоту предшествующего применения антибиотиков, посещение организованных детских коллективов, наличие лекарственной аллергии и т. д.

Учитывая наличие возрастных ограничений для антибиотиков разных групп, при всем богатстве ассортимента данных лекарственных средств их выбор для применения у детей весьма невелик. Наиболее часто применяемыми антибактериальными средствами являются β-лактамы, среди которых одно из центральных мест занимают цефалоспорины.

Цефалоспорины имеют схожую с пенициллинами химическую структуру и подобный механизм действия. Модифицированное добавлением боковых цепей β-лактамно кольцо, лежащее в основе данной группы препаратов, позволило изменить их противомикробную активность, фармакокинетику и устойчивость к действию β-лактамаз [1]. С учетом этого априори предполагается, что восприимчивые к пенициллину микроорганизмы, как правило, чувствительны и к цефалоспорином. Исключения составляют только бактерии рода *Listeria* и *Pasteurella* spp. [2].

В целом цефалоспорины активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как кишечная палочка, *Haemophilus influenzae* и метициллинчувствительные штаммы золотистого стафилококка (MSSA). Мишенью действия всех β-лактамов антибиотиков являются пенициллинсвязывающие белки стенок бактерий (ПСБ), связывание с которыми приводит к дезорганизации клеточной оболочки, последующему повышению осмотического давления внутри микробной клетки и ее разрушению. Благодаря такому механизму действия β-лактамы антибиотиков оказывают бактерицидный эффект.

Учитывая то, что грамположительные и грамотрицательные бактерии имеют различное строение клеточной стенки, разные цефалоспорины способны влиять на них с неодинаковой интенсивностью. В литературе описано несколько вариантов, которые объясняют механизм снижения чувствительности бактерий к антибиотикам. В случае мутации пенициллинсвязывающего белка пневмококка резистентность может быть преодолена повышением дозы и концентрации β-лактамажного антибиотика в очаге инфекции. Другим вариантом выработки устойчивости микроорганизмов к препаратам этой группы является продукция ферментов β-лактамаз, разрушающих структуру молекулы антибиотика. В таких случаях залогом успешной антибиотикотерапии будет использование препаратов, устойчивых к разрушающему действию β-лактамаз. По мнению С.С. Harrison и D. Bratcher (2008), среди цефалоспоринов наиболее стабильными в отношении большинства β-лактамаз являются цефуроксим и цефтриаксон [2].

Существует четыре поколения цефалоспоринов, каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки в отношении влияния на различную микрофлору или способности достигать терапевтических концентраций в очагах воспаления. Так, цефалоспорины I поколения менее активны в отношении грамотрицательной микрофлоры [2], что значительно ограничивает использование данных препаратов для стартовой эмпирической антибиотикотерапии. Цефалоспорины III поколения были разработаны для лечения госпитальных инфекций и имеют широкое применение для лечения грамотрицательной

флоры, а для респираторных возбудителей должны рассматриваться как препараты резерва. Цефалоспорины II поколения занимают промежуточное положение и могут рассматриваться как оптимальный вариант эмпирической терапии.

В линейке цефалоспоринов II поколения особое место занимает цефуроксим (пероральная форма – цефуроксим аксетил) – первый и единственный цефалоспорин этого поколения, устойчивый к β-лактамазам и имеющий оптимальный противомикробный спектр в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в отличие от препаратов I и III поколения [2].

Цефуроксим аксетил более активен в отношении ингибирования колоний высокопатогенного *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6A по сравнению с цефалоспорином III поколения цефдитореном [3].

При исследовании С.С. Harrison и соавт. (2009) колоний *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, выделенных у детей, было установлено, что чувствительность *H. influenzae* (42% которых продуцировали β-лактамазы) к цефуроксиму аксетилу была выше, чем к цефалоспорином III поколения цефдиниру и цефprozилу, ко-тримоксазолу, высоким дозам амоксициллина, цефаклора. *S. pneumoniae* также был более чувствителен к цефуроксиму аксетилу, чем к цефалоспорином III поколения цефдиниру и цефиксиму, ко-тримоксазолу, азитромицину, цефаклору. Чувствительность *M. catarrhalis* к цефуроксиму аксетилу превышала таковую к высоким дозам амоксициллина и цефаклора [4].

В исследовании R. Vanhoof и соавт. (2010) было продемонстрировано, что резистентность *S. pneumoniae* к цефуроксиму аксетилу была ниже, чем к цефаклору, эритромицину, азитромицину, клиндамицину, тетрациклину. При этом устойчивые штаммы чаще выделялись у детей [5].

Среди важных особенностей фармакокинетики цефуроксима аксетила следует отметить, что это антибиотик-пролекарство, который поступает в желудочно-кишечный тракт в неактивном виде (цефуроксим аксетил) и под воздействием гидролиза преобразуется в активное вещество (цефуроксим) в стенке тонкого кишечника. Учитывая, что в просвете кишечника находится только неактивное пролекарство, можно утверждать, что цефуроксим аксетил оказывает незначительное воздействие на кишечную флору, поэтому минимизирует риск развития антибиотикассоциированной диареи.

Биодоступность цефуроксима аксетила составляет около 50%, при этом при приеме одновременно с приемом пищи она повышается, что имеет большое значение, учитывая пероральный прием препарата [6].

Цефуроксим аксетил (Зиннат™) был синтезирован компанией «ГлаксоСмитКляйн» в 1987 г., и сегодня препарат продолжает демонстрировать высокую эффективность и безопасность при лечении бактериальных инфекций.

Вышеперечисленные свойства цефуроксима аксетила позволили включить препарат в современные рекомендации по лечению инфекций респираторного тракта, ЛОР-органов,

кожи и мягких тканей [2]. Мировой опыт активного использования препарата в последние годы демонстрирует его высокую эффективность и востребованность в педиатрической практике. Так, J.M. Guilemany и соавт. (2010) рекомендуют применять цефуроксим аксетил для лечения как острого риносинусита, так и обострений хронического [7].

Национальным руководством США по лечению острых бактериальных риносинуситов цефуроксим аксетил рекомендуется в качестве средства 1-й линии при нетяжелом течении заболевания, а в Канаде в качестве средства 2-й линии у пациентов, у которых не удалось достичь улучшения после 4-дневного использования амоксициллина [8].

Препарат активно применяется для этиотропной терапии острых средних отитов (ОСО) у детей [9]. Наряду с амоксициллином/клавуланатом он рекомендован в качестве стартового средства для лечения этого заболевания у детей. У пациентов, которые ранее unsuccessfully лечились высокими дозами амоксициллина, J.M. Gould и P.S. Matz (2010) рекомендуют в качестве препаратов первой линии терапии ОСО использовать амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил [10].

При лечении ОСО пневмококковой этиологии средствами выбора также являются амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил [11]. В исследовании M. Renko и соавт. (2006) было показано снижение длительности течения ОСО у детей на фоне цефуроксима аксетила по сравнению с применением амоксициллина [12].

При бактериальных тонзиллофарингитах короткий курс (5 дней) цефуроксима аксетила эффективен как для лечения самого заболевания, так и для эрадикации пиогенного стрептококка [13]. В метаанализе J.R. Casey и M.E. Pichichero (2005) показали, что цефуроксим эффективнее, чем цефадоксил и пенициллин, при лечении тонзиллофарингитов, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А [14]. По данным S. Altamimi и соавт. (2009), терапия цефуроксимом аксетилом, назначенная в течение 9 дней после появления симптомов стрептококкового фарингита, дает возможность предотвратить развитие острой ревматической лихорадки [15].

Цефуроксим аксетил успешно применяется и для лечения инфекций нижних дыхательных путей. Так, W.J. Durbin и C. Stille (2008) считают, что препарат является рациональным выбором при лечении пневмококковой внебольничной пневмонии у детей в амбулаторных условиях [16]. Этого же мнения придерживаются B. Wispelwey и K.R. Schafer (2010) [17].

Исследование I. Kuzman и соавт. (2005) показало, что при ступенчатой терапии внебольничных пневмоний использование цефуроксима аксетила ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов, чем прием азитромицина, при их одинаковой эффективности [18].

Эффективность цефуроксима аксетила при внебольничных пневмониях объясняется его высокой активностью в отношении пневмококков [19]. По данным R. Vanhoof и соавт. (2006), чувствительность пневмококка к цефуроксиму аксетилу выше, чем к пенициллину, ампициллину,

цефаклору, ципрофлоксацину, офлоксацину, эритромицину, азитромицину, клиндамицину и тетрациклину [20].

Использование цефуроксима аксетила в педиатрической практике не ограничивается только патологией органов дыхания. Так, этот препарат наряду с амоксициллином/клавуланатом может рекомендоваться в качестве средства первой линии для лечения инфекционных заболеваний мочевыводящих путей у детей младше 5 лет (D. Miron и Z. Grossman, 2009) [21]. Более того, D. Doganis и соавт. (2007) доказали, что раннее назначение цефуроксима аксетила детям в возрасте младше 2 мес с урологической патологией позволяет предотвратить вовлечение в воспалительный процесс почечной ткани [22].

Такая эффективность препарата при лечении урологической и нефрологической патологии обусловлена его большей активностью в отношении патогенной микрофлоры мочевыводящих путей по сравнению с амоксициллином, ко-тримоксазолом и ципрофлоксацином [23].

Таким образом, как видно из данных многочисленных современных экспериментальных и клинических исследований, цефуроксим аксетил является эффективным средством терапии бактериальных инфекций различных локализаций. Однако еще одним немаловажным показанием к его использованию является аллергия (нереагиновая I типа) к антибиотикам группы пенициллинов.

В связи с тем что у цефалоспоринов I поколения (цефалексина, цефадоксила и цефазолина) боковые цепи химической молекулы аналогичны таковым пенициллина или амоксициллина, они могут вызывать перекрестную аллергическую реакцию, риск которой составляет 0,5% [24], при этом у препаратов II, III или IV поколения этот риск значительно ниже [25]. Крайне редко у детей отмечается гиперчувствительность замедленного типа к цефалоспорином этих поколений [26].

По данным S. Daulat и соавт. (2004), A. Romano и соавт. (2004), среди пациентов с аллергией на пенициллины гиперчувствительность к цефалоспорином выявлена всего у 2,5% [27, 28]. Исходя из этого, Американская академия педиатрии одобрила применение оральных цефалоспоринов для лечения отитов и синуситов у пациентов с аллергией на пенициллины [24].

Цефуроксим аксетил (Зиннат™) применяется у взрослых и детей в виде таблеток или суспензии. Рекомендованные дозы для детей от 3 мес до 12 лет составляют 10 мг/кг 2 р/сут при лечении большинства инфекций, 15 мг/кг 2 р/сут при лечении среднего отита и тяжелых форм инфекции; для детей старше 12 лет: по 1 таблетке 250 мг 2 р/сут для лечения большинства инфекций, по 2 таблетки 250 мг 2 р/сут для лечения тяжелых форм инфекций [29].

Наличие в арсенале педиатров такого антибактериального средства, как цефуроксим аксетил (Зиннат™), позволяет расширить список применяемых для эмпирической терапии противомикробных препаратов и эффективно осуществлять лечение наиболее распространенных бактериальных заболеваний у детей. Это особенно важно в условиях ограниченного выбора эффективных оральных антибиотиков, применяемых в качестве средств стартовой терапии в педиатрической практике.

Список литературы находится в редакции.

ZNNT/10/UA/03.03.2011/4670

Статья печатается при поддержке компании

«ГлаксоСмитКляйн»

