

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Проблема выбора антибиотика в практике семейного врача при инфекциях дыхательных путей



Ю.М. Мостовой

В последние годы вопросам диагностики и лечения заболеваний дыхательных путей уделяется особое внимание, что связано в первую очередь с их широкой распространенностью. Чаще всего больные с указанной патологией начинают лечение в амбулаторных условиях. Основное значение при этом имеет своевременная адекватная антибактериальная терапия.

Создание антибактериальных препаратов (АБП) связывают с именами нобелевских лауреатов А. Флеминга, Г. Флори и Э. Чейна. С открытия пенициллина началась новая эра борьбы человечества с инфекционными заболеваниями.

Несколько позже, в 1943 г., миру стала известна еще одна легендарная фамилия: Зельман Ваксман, выходец из Украины, получил неядовитую субстанцию из одного из видов лучистого гриба *Actinomyces globisporus*, обладающую антибактериальным эффектом. В последующем эта субстанция получила название «стрептомицин» и была запущена в массовое производство фармацевтической компанией MSD. За это открытие в 1952 г. З. Ваксман был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины. И еще одна интересная деталь: именно З. Ваксман предложил ввести термин «антибиотик» в медицинский лексикон.

Стрептомицин стал основоположником большой группы антибиотиков – аминогликозидов – и положил начало борьбе с туберкулезом. «Патент на стрептомицин входит в десятку патентов, которые повлияли на мир. Открытие первого антибиотика против туберкулеза делает Ваш вклад перед человечеством неопределимым», – так прокомментировали эксперты Нобелевского комитета это событие. Неопределимым является и вклад самой компании MSD в борьбу с растущей эпидемией туберкулеза в мире: благодаря досрочному снятию патентной защиты на изготовление молекулы стрептомицина другие корпорации получили возможность производить его, тем самым усилив глобальную борьбу с палочкой Коха.

С появлением антибиотиков смертность от инфекционных заболеваний снизилась в десятки раз. На сегодня, например, от пневмонии в Украине умирает в среднем 10 человек на 100 тыс. населения, в то время как в начале 1950-х гг. данный показатель составлял 50–60 человек на 100 тыс. населения.

В настоящее время арсенал антибиотиков является достаточно обширным, в связи с чем перед врачом всегда стоит непростая задача оптимального выбора АБП в той или иной клинической ситуации. Несомненно, современный медик должен опираться на государственные согласительные документы, но при этом следует помнить основные микробиологические и клинические эффекты антибиотиков. Сравнительный анализ назначений этих лекарственных средств в некоторых странах Европы, в том числе в Украине, демонстрирует, что доминирующую позицию в назначениях занимают пенициллины (природные, полусинтетические, защищенные).

Вторую позицию занимают макролиды, которые в Украине представлены молекулами азитромицина, кларитромицина, мидекамицина, спирамицина и др. Представители данного класса составляют значительную долю в структуре врачебных назначений во многих странах Европы, что обусловлено хорошим профилем безопасности, эффективностью, действием как на типичную (в первую очередь пневмококк), так и на атипичную флору (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*).

Заслуживают внимания клиницистов и фторхинолоны, которые можно разделить на классические и респираторные. К группе классических фторхинолонов относятся ципрофлоксацин, офлоксацин и др. Они активны в отношении грамотрицательных, атипичных возбудителей, метициллинчувствительных штаммов стафилококка, но обладают слабой активностью в отношении пневмококков. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин) воздействуют на пневмококки и атипичные микроорганизмы, они активны в отношении грамотрицательных и умеренно активны в отношении анаэробных возбудителей.

В последние годы частоту назначения цефалоспоринов можно сравнить с первичной реакцией в мире на применение пенициллина, при этом большинство врачей различной специальности – оториноларингологов, педиатров, хирургов, урологов – отдают предпочтение цефтриаксону, что не во всех случаях является оправданным. Когда же цефалоспорины стали доступны широкому кругу медицинских специалистов?

В 1945 г. итальянский ученый Джузеппе Бротцу из сточных вод у берегов о. Сардиния выделил грибок *Serphalosporium ascomonium*, который продуцировал вещества, эффективно уничтожавшие *Salmonella typhi* – возбудителя тифа. Эти вещества стали основой для создания антибиотиков, устойчивых к действию β-лактамаз, – цефалоспоринов. Через 10 лет английские исследователи Ньютон и Эйбрахам получили из этих веществ цефалоспорины С, а в 1964 г. был создан первый антибиотик группы цефалоспоринов цефалотин, который в настоящее время имеет только историческую ценность.

Сегодня в арсенале врача имеется четыре поколения цефалоспоринов (рис. 1). Ключевым представителем I поколения является цефазолин, II – цефуроксим, III – цефтриаксон. Следует отметить, что цефтазидим стал первым из представителей III поколения, который активен в отношении синегнойной палочки. Этот возбудитель нередко выявляется у больных, пребывающих в палатах интенсивной терапии, пациентов с поздними госпитальными ин-

фекциями, а также у лиц, перенесших инфаркт или инсульт, на фоне которых возникла пневмония. Настораживает тот факт, что в Украине имеется большое количество копий цефалоспориновых антибиотиков – около 80. В такой ситуации не всегда возможно установить, эффективен ли препарат, не инициирует ли он побочные эффекты, в первую очередь аллергические реакции, токсическое действие на уже «скомпрометированные» органы, в частности печень, желчный пузырь, свертывающую систему крови? Следовательно, в клинической ситуации, когда возникла необходимость использования цефалоспориновых антибиотиков, лучше отдавать предпочтение оригинальным молекулам.

В 1991 г. был создан пероральный цефалоспорин III поколения цефтибутен (Цедекс). Этот АБП обладает бактерицидным действием, нарушает синтез клеточной стенки бактерий, устойчив к действию β-лактамаз. Он активен в отношении грамположительных (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, за исключением пенициллинустойчивых штаммов) и грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы).

В первые 1–2 ч после начала действия цефтибутен уничтожает 99% чувствительных патогенов. Высокая клиническая эффективность данного АБП объясняется несколькими причинами: абсорбция препарата достигает 90%; создается высокая концентрация в крови (12–16 мкг/мл); цефтибутен активно проникает в жидкости и ткани организма и создает концентрации, в несколько раз превышающие МПК (минимальную подавляющую концентрацию) основных респираторных патогенов. Поскольку Цедекс устойчив к действию штаммов, продуцирующих β-лактамазу, это ставит его на более высокую ступень по сравнению с другими цефалоспорины III поколения.

К IV поколению цефалоспоринов относится цефепим – препарат резерва, активный в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, синегнойной палочки, а также штаммов, резистентных к аминогликозидам и/или цефалоспорины III поколения. Этот АБП рекомендуется использовать в условиях палат интенсивной терапии, хирургических, урологических стационаров.

Что касается врачей общей практики – семейной медицины, в их компетенции находится применение цефалоспоринов II–III поколения как препаратов, наиболее актуальных в отношении лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Поколение цефалоспоринов	Грампозитивные микроорганизмы	Грамотрицательные микроорганизмы
1-е поколение	++++ (<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>MS Staphylococcus</i> spp.)	+ (<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. и <i>P. mirabilis</i>)
2-е поколение	+++ (<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>MS Staphylococcus</i> spp.)	++ <i>M. catarrhalis</i> и <i>Haemophilus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , но и <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. vulgaris</i> , <i>C. diversus</i>
3-е поколение	+ <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>MS Staphylococcus</i> spp.)	++++ семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , включая микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы широкого спектра
4-е поколение	++ <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>MS Staphylococcus</i> spp.)	++++ <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Paeruginosa</i> , продуцирующие бета-лактамазы широкого и расширенного спектра

Рис. 1



Рис. 2

Я уже упоминал о риске возникновения нежелательных реакций у больных при приеме цефтриаксона. Врачу очень важно знать побочные эффекты цефалоспоринов, в частности инъекционных. Например, для пациентов с сопутствующими холециститом, печеночной коликой назначение инъекционного цефалоспорина III поколения может представлять опасность. Лечение следует проводить с учетом особенностей применения цефалоспоринов у больных с негоспитальной пневмонией и сопутствующей патологией, у которых взаимодействие антибиотика с другими лекарственными препаратами может обусловить возникновение серьезных осложнений. Так, одновременное использование цефалоспоринов у пациентов с ишемической болезнью сердца, тромбофлебитом, суставным синдромом на фоне приема антикоагулянтов (гепаринов, варфарина), тромболитиков, клопидогреля, нестероидных противовоспалительных препаратов может приводить к увеличению риска кровотечения, особенно у лиц с гастритом, пептической язвой в анамнезе.

Назначение цефалоспоринов в сочетании с аминогликозидами, гликопептидами, петлевыми диуретиками и другими препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, может увеличивать риск поражения почек. Применение цефалоспоринов III поколения в высоких дозах может ассоциироваться с холестазом и т. д.

Респираторные фторхинолоны редко, но могут вызывать нарушения ритма сердца. С учетом непрогнозируемого влияния на уровень глюкозы в крови их используют с осторожностью, контролируя уровень глюкозы и частоту сердечного ритма.

Применение макролидов, в частности эритромицина, в сочетании с антагонистами кальция способно обусловить возникновение гипотонии.

Терапия защищенными аминопенициллинами и макролидами в ряде случаев может вызвать прокинетики эффекты, которые неверно трактуются как проявление гастроинтестинального синдрома, поэтому указанные препараты следует принимать во время еды.

Одним из самых безопасных пероральных цефалоспоринов III поколения является цефтибутен (Цедекс); он быстро всасывается в тонком кишечнике, характеризуется высокой биодоступностью, что делает возможным его применение даже у пожилых пациентов с заболеваниями печени, холециститом, холангитом.

Появление Цедекса предоставило врачам возможность эффективно лечить острые и хронические тонзиллофарингиты и риносинуситы, не нарушая целостность организма инъекционным путем введения препаратов. В 2000 г. A. Voccazzi, P. Tonelli, M. Angelis и соавт. было проведено рандомизированное слепое многоцентровое клиническое исследование с участием 399 детей с установленным диагнозом фарингита, тонзиллита, скарлатины стрептококковой этиологии. Сравнивали эффективность и безопасность цефтибутена 9 мг/кг (или 400 мг/сут, если масса тела превышала 50 кг) 1 р/сут в течение 5 дней и азитромицина 10 мг/кг (или 500 мг/сут при массе тела более 50 кг) 1 р/сут в течение 3 дней.

Показано, что Цедекс был высокоактивен в отношении основного возбудителя *Streptococcus pyogenes*: клиническое улучшение/выздоровление больных к 6–8-му дню терапии наблюдалось в 98% случаев, тогда как на фоне лечения азитромицином аналогичный показатель составил 94% (рис. 2). Интересны также показатели бактериологической эффективности к 33–35-му дню от начала терапии: в группе Цедекса — 84%, а в группе азитромицина — 71%.

Важной проблемой для врачей общей практики является лечение обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). При легком обострении и отсутствии факторов риска неблагоприятного исхода (когда необходимо воздействовать на *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) должны применяться амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, макролиды и цефалоспорины II–III поколения.

При обострении средней тяжести / тяжелом с риском неблагоприятного исхода не используются макролиды, применяются респираторные фторхинолоны и цефалоспорины III поколения.

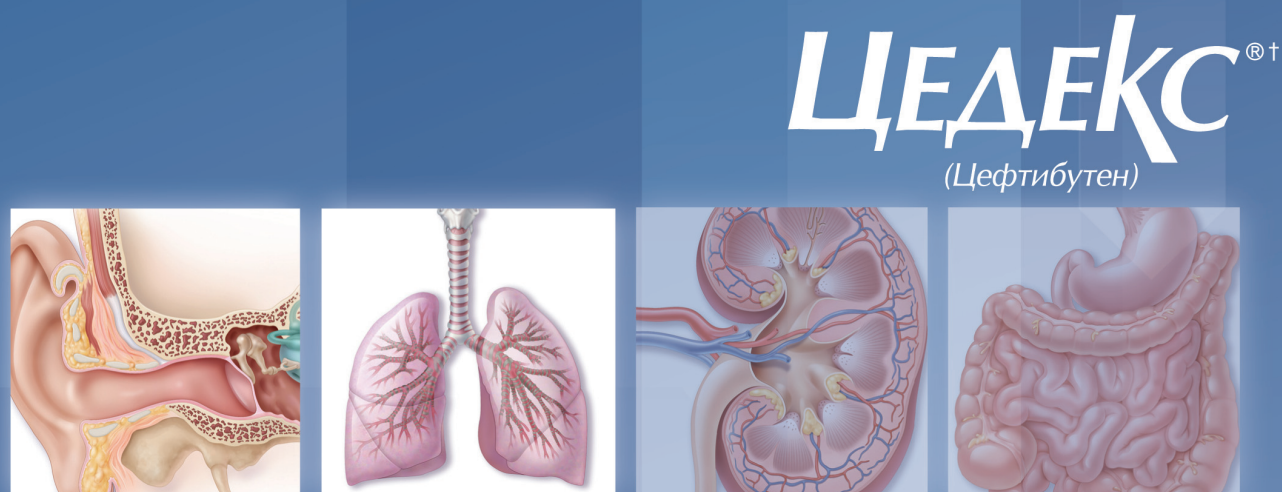
При обострении средней тяжести / тяжелом с риском инфицирования *P. aeruginosa* эффективны ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы.

В настоящее время накоплены научные данные, подтверждающие высокую эффективность цефтибутена

в лечении обострений ХОЗЛ, инфекций верхних дыхательных путей, которая сравнима с таковой защищенных аминопенициллинов.

В заключение хотелось бы еще раз остановиться на наиболее важных моментах. Антибиотики группы цефалоспоринов являются одними из наиболее часто назначаемых АБП в практике врачей различных специальностей. Большое количество генерических препаратов группы цефалоспоринов (в том числе III поколения), их необоснованное применение, а также игнорирование возможных негативных взаимодействий создают предпосылки к строгому индивидуальному подходу при их назначении, что в первую очередь касается цефтриаксона.

Значимыми преимуществами Цедекса являются высокая антибактериальная активность в отношении большинства актуальных патогенов; безопасность; удобство применения (1 р/сут); высокое качество.



ЦЕДЕКС® — единственный оригинальный пероральный цефалоспорин III поколения в Украине*

- Лечение инфекций верхних, нижних дыхательных путей и ЛОР-органов вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами**¹
- Широкий спектр действия с активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*¹
- Высокоустойчивый к действию β-лактамаз¹
- Хорошо проникает в ткани респираторного тракта²
- 2 формы выпуска: капсулы 400 мг, порошок для 30 мл оральной суспензии, 36 мг/мл¹
- Способ применения и дозы при лечении инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: перорально
 - взрослые и дети с массой тела более 45 кг или старше 10 лет: 1 капсула 1 раз в сутки
 - дети от 6 месяцев до 10 лет или с массой тела менее 45 кг: суспензия для приема внутрь, 9мг/кг 1 раз в сутки¹

¹ © Торговая марка Шеринг Килборн, корпорация штата Нью-Джерси.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Цедекс®.

³ P. F. Krut'ko et al. The penetration of Ceftibuten into the respiratory tract. Chest. 1999 Aug;116(2):369-74.

⁴ Данные предоставлены компанией «Промедиа Ризор» от 12.04.2012.

⁵ В том числе фарингит, тонзиллит и синусит у взрослых и детей, острый синусит у взрослых, средний отит у детей.

Данный материал предназначен только для специалистов сферы здравоохранения и для распространения на специализированных медицинских и научных мероприятиях. Р.с. № UA/6335/02/01 капсулы, № UA/6335/01/01 порошок для оральной суспензии. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Цедекс®. Противопоказания. Повышенная чувствительность к цефалоспорином или к какому-либо вспомогательному веществу. Побочные реакции. В клинических исследованиях, проведенных при участии около 3000 пациентов, самыми частыми побочными реакциями были тошнота (3%), диарея (3%) и головная боль (2%). Передозировка. При случайной передозировке Цедексом признаков токсичности отмечено не было. Особенности применения. Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам, которые находятся на диализе, может быть необходимо изменение дозирования Цедекса. Цедекс следует осторожно назначать пациентам с анамнезом осложненного желудочно-кишечного заболевания, особенно хронического колита. Цефалоспориновые антибиотики необходимо назначать с осторожностью пациентам с известной или подозреваемой аллергией на пенициллины. При возникновении тяжелых аллергических реакций на Цедекс необходимо прекратить использование препарата и прибегнуть к соответствующим мерам. При лечении Цедексом и другими антибиотиками широкого спектра действия нарушение микрофлоры кишечника может привести к появлению диареи, вызванной применением антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, вызванный токсином *Clostridium difficile*. В случае возникновения судорог или анафилактического шока при лечении Цедексом следует немедленно прекратить лечение препаратом и сразу начать соответствующую терапию. Особо осторожно следует назначать Цедекс пациентам с какими-либо аллергическими реакциями (например аллергический конъюнктивит или бронхиальная астма). Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. В специальных исследованиях изучалось взаимодействие Цедекса с такими препаратами, как антациды, которые содержат гидроксид алюминия и магния в высоких дозах, ранитидин и теофиллин (однократное внутривенное введение). Признаки значимого взаимодействия не выявлены. Влияние Цедекса на уровень в плазме крови или фармакокинетику теофиллина при приеме внутрь неизвестно. Данные о взаимодействии с другими средствами на сегодня не получены. Одновременный прием пищи не влияет на эффективность применения Цедекса в капсулах. Авторские права компании © 2012 ООО «МСД Украина». Все права защищены. Материал утверждён в печать: декабрь 2012 г. Материал годен до: декабрь 2014 г.



При возникновении вопросов по препаратам Компании МСД, обращайтесь по адресу:
МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк», ул. Николая Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038
Т: +38 (044) 393 74 80
F: +38 (044) 393 74 81
medinfo@merck.com
www.msd.ua

1 РАЗ В СУТКИ
ЦЕДЕКС®
(Цефтибутен)

AINE-1050780-0009