

Інфекції респираторного тракта в общей практике: место цефалоспоринов II-III поколения

Почти каждый день врачи общей практики сталкиваются с патологией респираторного тракта. Проблема выбора оптимальной стратегии лечения становится тем актуальнее, чем чаще появляются сообщения об устойчивости микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам. Обсуждение этого вопроса вызвало большой интерес участников междисциплинарного круглого стола «Инфекции дыхательных путей в практике семейного врача, терапевта, педиатра: рациональная антимикробная терапия», состоявшегося 5 марта в г. Киеве.

О возможностях применения цефалоспоринов II-III поколения в лечении бактериальных инфекций дыхательных путей рассказал профессор кафедры внутренних болезней и общей практики-семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Андрей Эдуардович Багрий.

Распространенным поводом для визитов к семейному врачу, терапевту зачастую становятся обострения хронического obstructивного заболевания легких (ХОЗЛ). У пациентов с таким диагнозом они, как правило, возникают с периодичностью 1-2 раза в год. Увеличение частоты обострений ассоциируется с прогрессированием заболевания. Среди факторов риска частых (более 2 раз в год) обострений на данный момент выделяют следующие: пожилой возраст, существенное снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), стабильное увеличение объемов выделяемого бронхиального секрета, частые обострения в анамнезе, наличие длительно персистирующих симптомов (кашля, мокроты), коморбидность — сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и другая патология (A. Anzueto, 2010). Такие пациенты в основном жалуются на одышку и кашель, сопровождающиеся продукцией мокроты и свистящим дыханием. Большинство из них курящие со стажем. Обострение ХОЗЛ следует дифференцировать от декомпенсации хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, хронического бронхита.

На сегодняшний день известно, что только в 15-20% случаев обострение ХОЗЛ провоцируется курением и загрязнением воздуха поллютантами (S. Sanjay, T.F. Murphy, 2008). В то же время установлена связь между случаями возникновения обострений ХОЗЛ и воспалительной реакцией нижних дыхательных путей (НДП) в ответ на инфекционный процесс, вызываемый возбудителями вирусной или бактериальной природы. Приходится констатировать, что около половины рецидивов обусловлены бактериальными патогенами. Принято считать, что центральная роль в патогенезе обострений принадлежит появлению *in situ* новых высоковирулентных штаммов в большинстве случаев типичных (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*), реже — атипичных (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) возбудителей. Поступая извне, на фоне снижения иммунной резистентности они вызывают развитие локального и системного воспаления, появление респираторных симптомов и признаков общей интоксикации, активацию иммунного ответа (A. Anzueto, 2010).

Следует отметить, что возникновение бактериальной инфекции НДП — процесс динамический, сложный, до конца не изученный. Наличие гнойной мокроты коррелирует с повышением активности бактериальных патогенов и развитием инфекционного воспалительного процесса. Интересно, что в 25-50% случаев вне периода обострения микроорганизмы с известными патогенными свойствами обнаруживаются в мокроте, бронхиальных и альвеолярных смывах, биоптатах бронхов. Причем с увеличением степени обструкции дыхательных путей их выявляют чаще. Окончательно не выяснено, является ли это следствием колонизации респираторного тракта данными микроорганизмами или свидетельствует о хроническом локальном воспалении.

В свете представленных данных применение антибактериальных препаратов у пациентов с бактериальным обострением ХОЗЛ является патогенетически обоснованным. Учитывая накопленный клинический опыт, назначение указанных лекарственных средств показано, если состояние больного оценивается как среднетяжелое или тяжелое либо установлено наличие сопутствующих факторов риска. Эффективность антибиотиков в профилактике возникновения рецидивов в общей популяции больных ХОЗЛ не доказана. Достоверно дают положительный результат в отношении предупреждения развития обострений заболевания следующие действия: прекращение курения, применение β_2 -агонистов (салметерола, формотерола), тиотропия бромид, комбинированных бронходилататоров, фиксированных комбинаций β_2 -агонистов длительного действия и ингаляционных кортикостероидов, иммунизация противогриппозной и антипневмококковой вакцинами и ряд других превентивных мер. Обсуждается целесообразность назначения производных метилксантина, иммуномодуляторов, муколитиков, некоторых антибактериальных препаратов в определенных группах пациентов с ХОЗЛ (R.P. Young и соавт., 2009).

По мнению зарубежных и отечественных авторов, спектр фармакотерапевтических средств, назначаемых при обострении ХОЗЛ, должен определяться степенью его тяжести. Умеренным его называют тогда, когда у пациента учащается кашель, усиливается одышка или повышается объем вырабатываемой мокроты, но не наблюдается гнойности отделяемого. Таких больных можно вести без назначения антибиотиков — достаточно коррекции дозы бронходилататора, проведения симптоматической терапии и контроля симптомов обострения.

При среднетяжелом и тяжелом обострениях у пациентов отмечают усиление одышки, учащение кашля, увеличение продукции гнойной мокроты. Если такие симптомы наблюдаются у больного с неосложненным течением ХОЗЛ (в возрасте младше 65 лет, при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должного, частоте обострений менее 3 раз в год), то оптимальным в данной ситуации будет назначение цефалоспоринов III поколения (цефподоксима). В зарубежных рекомендациях приемлемым для таких пациентов также считается применение доксициклина и триметоприма/сульфаметоксазола; однако, по данным отечественных специалистов, отмечается резистентность микроорганизмов к действию этих антибактериальных средств.

Перед началом лечения необходимо выяснить, не проводилась ли на протяжении последних 3 мес антибактериальная терапия. Если ответ положителен, следует предусмотреть, чтобы не совпадали назначения одного и того же лекарственного средства во избежание развития устойчивости к нему.

Цефподоксима проксетил (Цефодокс) может рассматриваться как один из препаратов выбора при среднетяжелых и тяжелых обострениях у пациентов с неосложненным ХОЗЛ и как альтернативное средство у больных осложненным ХОЗЛ, которым уже назначали фторхинолоны и защищенные пенициллины на протяжении последних 3 мес до момента обращения.

Предварительную оценку эффективности антибактериальной терапии принято

проводить на третьи сутки: результат считается неудовлетворительным, если через 72 ч после начала приема лекарства не наблюдается положительной динамики. В подобных ситуациях первоначально избранная тактика лечения требует коррекции на основе результатов микробиологического исследования мокроты.

Что касается значения цефалоспоринов в лечении бактериальной инфекции респираторного тракта, стоит отметить, что появление таблетированных форм открыло новые возможности их применения в амбулаторных условиях. Так, упомянутый выше цефподоксима проксетил — полусинтетический цефалоспорин III поколения — имеет широкий спектр антимикробной активности, оказывает выраженное бактерицидное действие на различных грамположительных и грамотрицательных возбудителей, в том числе и на штаммы, вырабатывающие β -лактамазы. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрация его в плазме крови достигает максимальных значений уже через 2-3 ч после перорального приема. Действующее вещество быстро проникает в ткани органов дыхательной системы, в том числе в миндалины, легкие и плевральную жидкость, поддерживая в них концентрацию, превышающую МПК₉₀ для большинства инфекционных агентов (табл. 1).

Цефодокс имеет достаточно длительный период полувыведения, позволяющий принимать его 2 раза в сутки и обеспечивать 12-часовой контроль за респираторными патогенами. Цефподоксима проксетил, поступающая в просвет кишечника в неактивной форме, в стенке тонкой кишки под действием гидролаза переходит в активную форму — цефподоксим. В дальнейшем он выводится с мочой, не претерпевая печеночной трансформации, поэтому в отличие от других антибиотиков не поступает в кишечник с желчью. Данные особенности фармакокинетики цефподоксима обеспечивают низкий риск развития дисбиоза кишечника при его применении.

Цефодокс показан в качестве препарата стартовой и ступенчатой терапии при инфекциях дыхательных путей — инфекционных обострениях ХОЗЛ, пневмониях; инфекциях ЛОР-органов — фарингите, тонзиллите, синусите, среднем отите; инфекциях мочеполовой системы; инфекциях кожи и мягких тканей. В настоящее время Цефодокс доступен в форме таблеток, покрытых оболочкой, по 100 (200) мг № 10 и



А.Э. Багрий

в форме порошка для приготовления 50 мл готовой суспензии с содержанием вещества по 50 (100) мг в 5 мл.

Еще более частой причиной обращения взрослого и детского населения за консультацией к врачу общей практики можно отнести внебольничную пневмонию (ВП) — острое инфекционное экссудативное воспаление, протекающее в паренхиме легкого с вовлечением всех его анатомических структур. Изучение этиологической структуры возбудителей данного заболевания позволило создать алгоритмы лечения пациентов с ВП. На сегодняшний день установлены основные инфекционные агенты, способные при определенных условиях вызывать инфекционное воспаление. Наиболее распространенный из них — пневмококк (*S. pneumoniae*). Достаточно часто у больных ВП обнаруживают *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Не редкостью являются хламидийная и микоплазменная инфекции. В качестве возбудителя пневмонии, осложняющей течение гриппа А, в основном выделяют *S. aureus*. Тем не менее, значительная сложность ведения пациентов с ВП заключается в том, что практически в каждом новом случае выбор лечебной стратегии осуществляется эмпирически.

Прежде всего следует адекватно оценить тяжесть состояния больного ВП и определить, нуждается ли он в госпитализации. С этой целью удобно использовать подход деления пациентов с ВП на 4 клинические группы, хорошо известный врачам общей практики. В стандартных ситуациях этим специалистам нередко приходится принимать окончательное решение о необходимости госпитализации. В их обязанности входят учет наличия факторов риска, оценивание тяжести осложнений ВП и обострений сопутствующей хронической патологии, возможности перорального приема антибактериальных препаратов и обеспечения медицинской помощи на дому.

Антибактериальную терапию необходимо начинать как можно раньше, как только установлен диагноз ВП (T. van der Poll, S.M. Oral, 2009). По данным статистики, большинство больных ВП могут лечиться амбулаторно, что, как правило, подразумевает назначение антибиотика для перорального приема. Эти пациенты относятся к I-II клиническим группам. В ходе метаанализа 18 исследований с участием больных ВП I, II и III клинических групп статистически значимых отличий эффективности антибактериального препарата при пероральном или парентеральном его введении получено не было.

Как свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных клинических испытаний, нельзя отдавать предпочтение какому-либо антибиотику или целому классу лекарственных средств, так как их эффективность сопоставима у пациентов с ВП разных клинических групп. Например, у больных II клинической группы препаратами выбора считаются амоксициллин/клавуланат, и цефуросимол ацетил; при невозможности перорального приема следует остановить выбор на цефтриаксоне для парентерального введения. Альтернативой этим антибактериальным средствам могут послужить таблетированные препараты макролидов и респираторных фторхинолонов III-IV поколений. Во второй линии лечения используется

Таблица 1. Сравнительная характеристика значений концентрации цефподоксима в тканях и значений МПК₉₀ для основных патогенов

Концентрация цефподоксима в тканях	МПК ₉₀ для основных патогенов
Слизистая оболочка гайморовых пазух — 0,34 мг/л	<i>H. influenzae</i> — 0,05 мг/л
Ткань небных миндалин — 0,24 мг/л	<i>S. pneumoniae</i> — 0,06 мг/л
Паренхима легких — 0,63 мг/л	<i>S. pyogenes</i> — 0,015 мг/л
Слизистая оболочка бронхов — 0,91 мг/л	<i>M. catarrhalis</i> — 0,25 мг/л
Плевральная жидкость — 1,84 мг/л	
Воспалительная жидкость — 2,84 мг/л	

назначение β-лактаманного антибиотика в комбинации с макролидом для перорального приема или монотерапия фторхинолонами III-IV поколений.

Пациентам III группы, госпитализированным в терапевтическое отделение с нетяжелым течением ВП, в первой линии терапии показаны амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II-III поколения для парентерального введения в комбинации с макролидом per os.

Хочу обратить внимание на то, что если на 2-3-и сутки после назначения цефалоспорины II-III поколения для парентерального введения наблюдается положительная динамика, то его можно заменить таблетированным препаратом. В данном случае step-down терапия целесообразна и позволяет добиться хороших результатов при ее применении. Длительность курса лечения антибиотиками достаточно четко регламентирована. Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ВП (приказ Министерства здравоохранения Украины № 128 от 19.03.2007) продолжительность антибактериальной терапии данного заболевания зависит от степени его тяжести, места лечения пациента и микробиологических данных (табл. 2).

Таким образом, говоря о значении цефалоспоринов II-III поколения при выборе тактики лечения ВП, стоит подчеркнуть следующее:

- цефуроксима аксетил (Цефутил) для перорального приема отнесен к препаратам выбора у больных II клинической группы;
- ступенчатая терапия с постепенным переходом от парентерального применения цефалоспорины II-III поколения к таблетированному рекомендована в первой линии лечения больных III клинической группы.

Цефутил – полусинтетический цефалоспорины II поколения для перорального приема. Спектр действия препарата включает штаммы, резистентные к пенициллину и амоксициллину, а также микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы. Действующее вещество быстро гидролизуется в слизистой оболочке тонкой кишки с образованием активного цефуроксима, который быстро всасывается в кровь, не оказывая воздействия на кишечную микрофлору. Цефутил показан при инфекциях дыхательных путей (бронхите, ВП) и ЛОР-органов (синусите, тонзиллите, фарингите, остром среднем отите). Препарат также успешно применяется при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей и половых органов (пиелонефрите, цистите, уретрите, асимптомной бактериурии, остром неосложненном гонорейном уретрите и цервиците), инфекциях кожи и мягких тканей (фурункулезе, пиодермии, импетиго), воспалительных заболеваниях костей и суставов. Назначают

цефуроксима аксетил 2 раза в сутки во время или после еды. Цефутил разрешен к применению у детей (с 6-месячного возраста) и беременных. Эффективность цефуроксима при заболеваниях органов дыхания у детей в одном из отечественных исследований составила 91,6% у больных ВП; 88,0% у пациентов с обострениями ХОЗЛ (О.И. Ласица, К.В. Меллина, Е.Н. Охотникова, 2006).

Эффективность цефподоксима проксетила (мы применяли препарат Цефодокс) у больных ВП III клинической группы изучалась в исследовании ЦЕНТР (Цефодокс в лечении внебольничных пневмоний: тактика у взрослых). В нем приняли участие 87 госпитализированных больных с нетяжелым течением ВП из г. Винницы, Донецка, Запорожья. Средний возраст пациентов составил 52 года. У 19% из них имелись в анамнезе СД 2 типа, у 32% – ХОЗЛ, у 9% –

хроническая сердечная недостаточность, II-III функциональный класс, у 13% – хроническая болезнь почек II-III стадий, у 13% – хронический алкоголизм или наркомания; 44% из них были старше 65 лет. При проведении микробиологического исследования у 41% пациентов выделили *S. pneumoniae*, у 26% – *H. influenzae*; в 32% случаев возбудитель установлен не был. Всем больным сначала был назначен цефалоспорины II-III поколения для парентерального (внутривенного) введения, в большинстве случаев цефтриаксон, и дополнительно макролид внутрь (на усмотрение лечащего врача). Клинический эффект по критериям IDSA/ATS Consensus Guidelines (2007) оценивали через 48-72 ч, после чего пациентам с положительной динамикой назначали Цефодокс по 200 мг 2 раза в сутки (step-down терапия). Суммарная длительность лечения составила 7-10 дней, антибактериальный препарат отменяли на

3-5-й день нормальной температуры тела пациента. В результате терапия Цефодоксом оказалась эффективной в 93% случаев. Эффективность лечения с использованием Цефодокса была высокой независимо от наличия сопутствующих заболеваний (ХОЗЛ, хроническая сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек) и от возбудителя пневмонии. Продемонстрирована высокая эффективность лечения при сопутствующем сахарном диабете 2 типа, а также у больных в возрасте более 65 лет.

В заключение хочу отметить, что цефалоспорины II-III поколения представляют достаточно ценным инструментом рациональной фармакотерапии инфекций дыхательных путей в арсенале врачей общей практики.

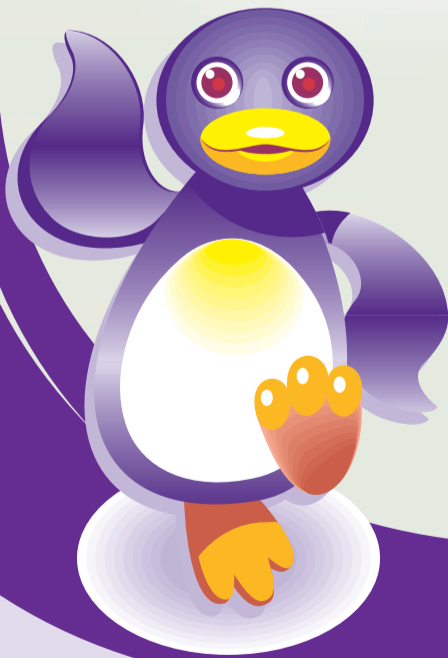
Подготовила **Алена Бугаева**

3

Цефодокс

Суспензія 50 мг/5 мл — 50 мл
Суспензія 100 мг/5 мл — 50 мл
Таблетки 100 мг №10
Таблетки 200 мг №10

Ін'єкції вже в минулому...



Діти від 5 міс до 12 років –
10 мг/кг/добу за 2 прийоми
Дорослі та діти старші 12 років –
100-200 мг 2 рази на добу

№ UA/4152/02/01, № UA/4152/02/02, № UA/4152/01/01, № UA/4152/01/02

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію – зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком дає право на одужання.

Степень тяжести ВП, место лечения пациента, возбудитель	Продолжительность лечения, дни
Нетяжелое течение, амбулаторное лечение (нет микробиологических данных)	7
Нетяжелое течение, стационарное лечение (нет микробиологических данных)	7
Тяжелое течение, стационарное лечение (нет микробиологических данных)	10
Легионеллезная инфекция	14-21
Атипичные возбудители	14
Пневмококковая инфекция (неосложненная)	7
Стафилококковая инфекция	14-21
Грамотрицательные энтеробактерии	14-21