

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Л. В. Юдина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Резюме. В статье приведен современный взгляд на клиническое применение цефалоспоринов II поколения при острой инфекции дыхательных путей.

Ключевые слова: острая инфекция дыхательных путей, лечение, цефалоспорины II поколения.

ЦЕФАЛОСПОРИНИ II ПОКОЛІННЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ГОСТРИЙ ІНФЕКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Л. В. Юдіна

Резюме. В статті наведений сучасний погляд на клінічне застосування цефалоспоринів II покоління при гострій інфекції дихальних шляхів.

Ключові слова: гостра інфекція дихальних шляхів, лікування, цефалоспорины II покоління.

CEPHALOSPORINS II GENERATION: THE MODERN VIEW OF THE CLINICAL USE IN ACUTE RESPIRA- TORY INFECTION

L. V. Yudina

Summary. The article contains modern view on the clinical use of cephalosporins II generation in acute respiratory tract infections.

Key words: acute respiratory tract infection, treatment, cephalosporins II generation.

Адрес для переписки:

Юдина Людмила Владимировна

04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии НМАПО

Респираторная инфекция делится на инфекцию верхних и нижних дыхательных путей. К инфекции верхних дыхательных путей относятся ринит, синусит, фарингит, тонзиллит и отит, а нижних — ларингит, трахеит, бронхит и пневмония. Острая инфекция верхних дыхательных путей являются самым частым заболеванием в амбулаторной практике, с которым встречаются не только отоларингологи, но и терапевты, педиатры, врачи семейной медицины. Особенностью терапии больных острой воспалительной патологией верхних дыхательных путей является то, что применение антибактериальной терапии не всегда целесообразно. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20 – 50 % случаев острого респираторного заболевания назначение антибиотиков признано неоправданным. Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Чрезмерное назначение антибиотиков в амбулаторной практике неизбежно ведет к селекции устойчивости микроорганизмов в популяции. Поэтому в случае отсутствия бактериальной патогенной флоры при остром респираторном заболевании можно ограничиваться симптоматической и противовоспалительной терапией. Тем не менее, при необходимости (в случае бактериального инфицирования) антибактериальные препараты должны быть назначены и очень важно знать, когда и какие средства предложить больному.

Антибиотики — это самое значимое открытие XX века. Массовое использование антибиотиков началось с бензилпенициллина в 1942 г. Благодаря антибиотикам стало возможным лечить и вылечивать пациентов с заболеваниями, которые ранее были смертельными (туберкулез, менингит, скарлатина, пневмония). К сожалению, вскоре выяснилось, что стафилококк вырабатывает пеницилиназу, разрушающую антибиотик. После открытия в 60-х годах оксациллина, а чуть позже цефалоспоринов эта проблема была решена. Однако в спектре действия бензилпенициллина, оксациллина и первых цефалоспоринов не было грамотрицательных бактерий. Для борьбы с этими возбудителями разработали пенициллины широкого спектра действия — ампициллин и амоксициллин. Но, к сожалению, они тоже разрушались β -лактамазами. Так мир столкнулся с проблемой антибиотикорезистентности микробной флоры. Это требовало создания новых препаратов. И к окончанию 70-х годов XX века появились цефалоспорины II и III поколения, высокоактивные в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов, в том числе β -лактамазопродуцирующих. По мере распространения резистентности микробной флоры создавались следующие поколения цефалоспоринов и новые классы препаратов. Однако решить проблему борьбы с инфекцией только за счет создания новых противомикробных средств нельзя. Стоимость разработки лишь одного оригинального препарата может достигать до 800 000 000 долларов. Самый короткий цикл разработки нового

препарата — около 7 – 10 лет. Итог всегда одинаковый: побеждает микроб, резистентность появляется и нарастает через 3 – 5 лет после массового выхода антибиотика на рынок. А органы здравоохранения сталкиваются с тем, что экономически не в состоянии выдержать гонку вооружений с микробами. Выход один — устойчивость патогенов к антибиотикам надо предотвращать. Доказано, что отказ от использования того или иного препарата (или целой группы антибиотиков) приводит к восстановлению чувствительности к ним микроорганизмов. Этот эффект описан и на уровне отдельного блока интенсивной терапии, и на уровне стационара, и даже на уровне целой страны. Кроме того, риск возникновения устойчивой микрофлоры можно уменьшить и в ходе лечения конкретного больного, т.е. *во-первых, антибактериальную терапию следует назначать строго по показаниям, а, во-вторых, не следует использовать препараты с избыточной антимикробной активностью, если можно обойтись средствами с более узким спектром действия* [2].

Таким образом, **для предотвращения резистентности микробной флоры необходимо рационально использовать антибактериальные средства.** В том случае, когда врач принимает решение о назначении антибактериальной терапии больному с инфекцией дыхательных путей, он должен помнить о двух стоящих перед ним задачах. Тактической задачей является выбор антибиотика с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом, а стратегической — уменьшение риска селекции и распространения резистентных штаммов бактерий в популяции. От правильного выбора антибактериальных препаратов зависит эффективность лечения пациентов с инфекциями в настоящем и будущем. Какие же группы препаратов целесообразно применять при лечении больных острой инфекцией дыхательных путей?

Острый фарингит/тонзиллофарингит

Боль в горле — чрезвычайно распространенная патология, которая заставляет пациентов обращаться за помощью к врачу общей практики, узким специалистам, а также прибегать к самолечению. Согласно результатам исследований, проведенных в Великобритании, ежегодно диагноз ангины или острого фарингита ставят девяти из каждых ста человек, обратившихся к врачу. Дисфагические симптомы, которые приносят массу неудобств и досаждают больным — боль и дискомфорт при глотании (при глотании слюны, так называемый пустой глоток), уменьшающиеся при приеме теплой пищи и теплой жидкости. Больных беспокоит ощущение першения, саднения в горле, чувство инородного тела в глотке. Примерно 70 % случаев фарингита вызываются вирусами. Вирусное инфицирование часто является лишь первой фазой заболевания, и оно «прокладывает путь» для последующей бактериальной инфекции. Часто бактериальный фарингит вызывается β -ге-

молитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*) и возникает преимущественно в конце зимы или начале весны. Для него характерно внезапное начало (инкубационный период составляет от 2 до 5 дней), выраженные боли в области глотки, увеличение и болезненность региональных лимфоузлов, ознобы, подъем температуры тела до 37,5 – 38,0 °С. При осмотре можно видеть разлитую гиперемию задней стенки глотки и отечные небные миндалины, покрытые белым гнойным налетом. Примерно в 70 % случаев воспаление менее выражено и налета на небных миндалинах не определяется.

При лечении пациентов с болью в горле в медицинской практике разных стран мира по-прежнему широко применяют системные антибиотики [4]. На сегодняшний день чрезвычайно актуальной остается проблема повсеместного увеличения уровня резистентности микроорганизмов к системным антибиотикам, обусловленная, прежде всего, их широким и нерациональным применением. Поэтому, с учетом постулатов доказательной медицины, в современных клинических рекомендациях по ведению больных с болью в горле рекомендуется отказаться от назначения системных антибактериальных средств у иммунокомпетентных взрослых пациентов с острым фарингитом без тяжелой коморбидности. Системные антибиотики назначаются сразу только в случаях ангины, вызванной *S. pyogenes*, которая имеет свои клинические особенности — наличие у пациента 3 из 4 клинических критериев Centor: повышение температуры тела, увеличение и болезненность при пальпации подчелюстных лимфатических узлов, гнойно-экссудативные явления в области миндалин, отсутствие кашля. Целью антибиотикотерапии является эрадикация *S. pyogenes* и профилактика осложнений. Для этого необходимо раннее назначение полноценного 10-дневного курса системной антибактериальной терапии. *S. pyogenes* отличается высокой чувствительностью к β -лактамам (пенициллинам и цефалоспорином) — единственный класс антимикробных препаратов, к которым у данного микроорганизма не развилась резистентность. Поэтому препаратами выбора при лечении больных данной патологией являются пенициллин, аминопенициллин. При повторных случаях тонзиллофарингита, указаниях на неэффективность пенициллина в анамнезе, применение антибиотиков в предшествующем месяце в качестве препарата выбора используют ингибиторзащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) или цефалоспорины I – II поколения (цефадроксил, цефалексин, цефаклор, цефуроксима аксетил) [1].

Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) — это острое воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки воздухоносной системы среднего уха:

слуховой труби, барабанной перепонки, пещеры, клеток сосцевидного отростка и других отделов височной кости. Острый средний отит относится к наиболее частым осложнениям внебольничной инфекции верхних дыхательных путей, особенно у пациентов детского возраста. Это заболевание опасно своими осложнениями:

- потеря слуха;
- переход в рецидивирующую или хроническую форму;
- отоантрит, мастоидит;
- внутричерепные осложнения.

Своевременное назначение антибактериального препарата может предотвратить эти осложнения. Бесспорно, решение о назначении антибиотика больному с острым средним отитом должен принимать оториноларинголог, однако с учетом расширения полномочий семейного врача, эта проблема важна и для терапевтов.

Основными этиологическими факторами при остром среднем отите, помимо вирусов, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [6]. Системная антибактериальная терапия показана во всех случаях среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, а также у детей в возрасте до 2-х лет и у пациентов с иммунодефицитными состояниями. При отите, вызванном *H. influenzae* или *M. catarrhalis*, осложнения развиваются редко. Острый средний отит, вызванный *S. pneumoniae*, связан с относительно высоким риском развития серьезных осложнений и низкой частотой случаев самоизлечения. Таким образом, *S. pneumoniae* является ключевым возбудителем этого заболевания, на которого следует ориентироваться при выборе антибиотика. При эмпирической антибактериальной терапии больных острым средним отитом препаратом выбора является амоксициллин для перорального приема. При отсутствии клинической эффективности в течение трех суток, а также при аллергии немедленного типа на β -лактамы используют макролиды для перорального приема, а при аллергии замедленного типа на β -лактамы — цефуроксима аксетил для перорального приема. Длительность антибиотикотерапии при неосложненном течении острого среднего отита обычно составляет 5 – 7 дней. У детей в возрасте до 2-х лет, а также у больных с отягощенным анамнезом, тяжелым течением заболевания сроки применения антибиотика могут быть увеличены до 14 и более дней [5, 6].

Острый синусит

Острый синусит (острое воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух) в большинстве случаев развивается на фоне банального насморка при нарушении вентиляции пазух. Чаще всего поражается слизистая оболочка верхнечелюстных пазух (гайморит). Заподозрить наличие острого синусита можно по затяжному течению насморка (в том случае, если симптомы заболевания не проходят в течение 7 – 10 дней), асимметрии в прояв-

лениях: заложенности носа, затруднении носового дыхания, более выраженного через одну половину носа, обильному одностороннему выделению из носа. Весьма характерна головная боль в области лба или проекции пазухи, возможно с иррадиацией в зубы, повышенная температура (до 37,5 °C). При отсутствии лечения острый синусит легко переходит в хроническую форму заболевания, которая лечится значительно сложнее.

Вопрос о назначении антибиотиков в случае поражения околоносовых пазух остается спорным. Острый синусит принято разделять на две формы — катаральную и гнойную. Катаральная форма может иметь вирусное происхождение, (что не требует назначения антибиотиков) или являться начальной стадией бактериальной инфекции. Гнойная же форма синусита однозначно требует назначения системной антибиотикотерапии. Однако однозначно следует исключить практику введения в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для внутримышечного или внутривенного введения. По своей фармакокинетике они не адаптированы для данных целей, к тому же крайне затруднен режим дозирования. Основным же противопоказанием является нарушение мукоцилиарного клиренса околоносовых пазух вследствие неблагоприятного действия больших доз антибиотика на мерцательный эпителий [4]. Для этих целей можно использовать антибактериальные препараты для местного применения (например, фузафунгин).

Системная антибиотикотерапия показана больным острым бактериальным синуситом с выраженной или длительно сохраняющейся симптоматикой. Для диагностики острого бактериального синусита предложено использовать следующие критерии:

- наличие гнойных выделений из носа;
- верхнечелюстная зубная и/или лицевая боль, особенно односторонняя;
- болезненность при пальпации в проекции верхнечелюстного синуса, преимущественно односторонняя;
- ухудшение состояния после периода улучшения.

В большинстве руководств по лечению больных острым бактериальным синуситом системная антибиотикотерапия относится к средствам первого ряда в лечении данного заболевания. С другой стороны, весомыми аргументами против рутинного использования эмпирически назначаемых системных антибиотиков при остром синусите являются широкая распространенность устойчивых штаммов бактерий, вызывающих синусит, невозможность четкой дифференциации вирусной и бактериальной этиологии синусита, наличие аллергических реакций, вторичных иммунодефицитов, а также эозинофильных грибковых синуситов.

Главная цель системной антибиотикотерапии больных острым риносинуситом — эрадикация

инфекции и восстановление стерильности синуса. Выбор препарата при остром процессе в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладании тех или иных возбудителей, уровне их антибиотикорезистентности в регионе и с учетом тяжести состояния больного.

Основными возбудителями острого синусита, рецидивирующего острого синусита и обострения хронического синусита являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые вызывают более 50 % случаев этих заболеваний. Реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы [1]. По данным российских исследователей, у 97 % штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных у больных острым синуситом, сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином (данных о резистентности микробной флоры в Украине пока нет) [7].

Основные принципы выбора антибиотика для лечения больных острым синуситом следующие:

- активность в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*;
- способность преодолевать резистентность возбудителей к антибиотику;
- хорошее проникновение в слизистую оболочку синусов с достижением концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя;
- сохранение концентрации в сыворотке крови выше МПК в течение 40–50 % времени между приемами препарата [1].

На сегодняшний день препаратом выбора для лечения больных острым синуситом должен быть амоксициллин, ибо он является наиболее активным против пенициллин-резистентных штаммов пневмококка. Достаточно высокой эффективностью при лечении пациентов с этим заболеванием

Обострение хронического бронхита и хронического обструктивного заболевания легких

Основными этиологически значимыми микроорганизмами инфекционного обострения хронического бронхита и хронического обструктивного заболевания легких являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, реже — *S. aureus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. С учетом этого выбранный препарат должен обладать достаточной активностью против указанных возбудителей.

В настоящее время для лечения пациентов с инфекционным обострением этих заболеваний обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- β-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II поколения для перорального приема (цефуроксима аксетил, цефаклор),
- макролиды (klarитромицин, азитромицин, спирамицин),
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), согласно рекомендаций приказа МЗ Украины №128 от 19.03.2007.

Внебольничная пневмония

Основным возбудителями внебольничной пневмонии (ВП) являются *S. pneumoniae* (в 30–50 % случаев), *H. influenzae* (в 3–10 %, особенно у курильщиков), а также *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (в 10–20 %) (1).

Приоритетными в лечении больных ВП являются такие группы препаратов, как аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколения, современные макролиды и респираторные фторхинолоны.

Таким образом, спектр возбудителей инфекций дыхательных путей во многом перекликается (таблица).

Таблица

Наиболее значимые бактериальные возбудители острых инфекций дыхательных путей

Тонзиллофарингит	Острый средний отит	Синусит	Обострение хронического бронхита	Пневмония
<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> в ассоциации с анаэробами	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> у пожилых + <i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> а, реже <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophilla</i>

обладают цефалоспорины II (цефуросима аксетил) и III (цефтибутен, цефотаксим, цефтриаксон) поколения.

Для лечения больных синуситом не следует применять цефалоспорины II поколения цефаклор, так как он не обладает достаточной активностью в отношении гемофильной палочки [1]. Макролиды в настоящее время рассматриваются как антибиотики второго ряда, и в основном их используют при аллергии к β-лактамам.

Обращает на себя внимание, что ведущей флорой при инфекциях дыхательных путей являются стрептококки, гемофильная палочка и моракселла, реже — атипичная флора. Очевидно, что для борьбы с этой инфекцией нужны антибактериальные препараты, активные против как грамположительных, так и грамотрицательных микробов. Такими препаратами являются β-лактамы. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Цефалоспорины — один из наиболее обширных классов антимикробных препаратов. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий [1]. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антимикробных препаратов. В зависимости от спектра антимикробной активности выделяют 5 поколений цефалоспоринов, причем первые 3 представлены препаратами для парентерального и перорального применения.

- I поколение (цефазолин) — преимущественная активность в отношении грамположительных микроорганизмов;
- II поколение (цефуроксим) — активность в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий;
- III поколение (цефотаксим, цефтриаксон и др.) — преимущественная активность против грамотрицательных бактерий, некоторые препараты этой подгруппы (цефтазидим, цефоперазон) проявляют также активность против синегнойной палочки;
- IV поколение (цефепим) — сходный с препаратами III поколения спектр активности, но более выраженная способность противостоять гидролизу β -лактамазами грамотрицательных бактерий
- V поколение — цефтобипрол.

Какое поколение выбрать? Мнение о том, что чем больше номер генерации цефалоспорины, тем лучше, не совсем верно и не позволяет рационально и эффективно лечить пациента. Рациональная терапия — это применение антибиотика не с максимально широким спектром действия, а с *оптимальным*, т.е. необходимость добиться эрадикации наиболее часто встречающейся флоры при каждом конкретном заболевании. Есть ли смысл назначать более высокую генерацию цефалоспоринов, если можно добиться такого же эффекта препаратом с более узким спектром действия? При назначении препарата с избыточно широким спектром действия риск появления устойчивых штаммов выше, потому что за счет широкого спектра они в большей степени, чем препараты с *оптимальным* спектром, подавляют нормальную микрофлору и тем самым высвобождают место для резистентных бактерий [2]. «Эффективное лечение» — означает устранить возбудителя при минимальных побочных эффектах, с учетом соотношения цена/качество и без роста устойчивости микрофлоры.

Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их действие на *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) и метициллинчувствительных *Staphylococcus spp.* По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопени-

циллинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Цефалоспорины I генерации обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий [1, 8]. Этого явно недостаточно для лечения большинства инфекций респираторного тракта.

В этом отношении более выигрышны цефалоспорины II поколения. Второе поколение пероральных цефалоспоринов представлено двумя препаратами — цефуроксима аксетилом и цефаклором. Хотя цефаклор и относят к препаратам II поколения, по антимикробному спектру он скорее занимает промежуточное положение между цефалоспорины I и II поколения. Цефаклор по сравнению с цефуроксима аксетилом характеризуется слабой активностью против гемофильной палочки и некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*). По действию на грамположительные бактерии цефуроксима аксетил также имеет преимущество перед цефаклором. В связи с этим область клинического применения цефаклора больше соответствует цефалоспорины I поколения. Цефаклор характеризуется хорошей биодоступностью при приеме внутрь, при этом пища замедляет степень всасывания препарата. Цефалоспорины I поколения более активны в отношении грамположительной флоры, активность против грамотрицательной флоры в большей степени свойственна цефалоспорины III и IV поколений. Для II поколения цефалоспоринов характерна сбалансированность антимикробной активности в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры в сочетании с хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно в условиях эмпирической терапии. В силу своего уникального химического строения цефуроксима аксетил является единственным истинным пероральным цефалоспорином II поколения. Его выход на рынок стал значительным прогрессом по сравнению с существовавшими ранее препаратами, такими как цефалотин, цефалексин и цефаклор, благодаря наличию в химической структуре оксим-группы, которая обеспечивает устойчивость к действию β -лактамаз. Цефуроксима аксетил более эффективен по сравнению с цефалоспорины I поколения в отношении респираторных патогенов, таких как *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые становятся антибиотикорезистентными вследствие формирования плазмидных β -лактамаз. При этом препарат сохраняет высокую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, таких как *S. pneumoniae*, *S. aureus* и другие. Цефуроксима аксетил является пролекарством и при приеме внутрь метаболизирует в стенке кишки до активного соединения — цефуроксима. Биодоступность цефуроксима аксетила увеличивается после приема пищи. При сходном антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* Кроме того, спектр действия

цефалоспоринов II покоління в отношении грам-отрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Отличительной особенностью цефуроксима в сравнении с цефалоспоридами I поколения (цефазолином, цефалексином и др.) является его выраженная активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (при сопоставимой активности в отношении грамположительных кокков). Это обусловлено тем, что цефуроксим обладает высокой устойчивостью к β -лактамазам, продуцируемыми грамотрицательными возбудителями, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами. Таким образом, цефуроксим активен в отношении большинства аэробных грамположительных (*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, включая штаммы, вырабатывающие β -лактамазу, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и грамотрицательных (*E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Providencia spp.*) микроорганизмов, а также анаэробов (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*).

Эти свойства и сделали цефуроксим привлекательными для лечения острых бактериальных инфекций дыхательных путей. В связи с высокой экономической и терапевтической эффективностью пероральные цефалоспорины II генерации широко представлены в алгоритмах для лечения инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей. Цефуроксим аксетил в настоящее время рассматривается как основной препарат для лечения любых внебольничных респираторных инфекций (наряду с амоксициллин/клавулатом), причем при внебольничной пневмонии и хроническом бронхите он является препаратом выбора (9).

Цефалоспорины относятся к группе тех препаратов, для которых важна не столько концентрация, сколько длительность взаимодействия с микроорганизмом. Это означает, что концентрация цефуроксима, превышающая МПК в 2–4 раза, должна сохраняться около 50 % времени между введениями, а повышение МПК, к примеру, до 20 раз не будет сопровождаться увеличением выраженности клинического эффекта. Из этого следует очень важный вывод: *доза не является определяющей для клинического эффекта цефуроксима*; более важна длительность взаимодействия антибиотика с микроорганизмом. Цефуроксим натрия предназначен исключительно для парентерального введения (внутримышечно или внутривенно), так как натриевая соль цефуроксима практически не всасывается при приеме внутрь. При периоде полувыведения, составляющем около 80 мин, терапевтическая концентрация цефуроксима сохраняется на протяжении 5–8 час в зависимости от величины дозы. Это определяет трех-четырёхкратное введение цефуроксима на-

трия. Цефуроксим аксетил в форме таблеток, напротив, после приема внутрь хорошо всасывается и быстро гидролизуеться в слизистой оболочке кишечника и крови в цефуроксим (биодоступность цефуроксима аксетила повышается до 50 % при приеме во время еды!). Максимальная концентрация препарата создается через 2–3 час после приема. В результате плавного повышения концентрации цефуроксима при применении цефуроксима аксетила увеличивается время экспозиции антибиотика с микроорганизмом, что позволяет использовать двукратный режим приема препарата (в дозе 250–500 мг). Высокая безопасность и хорошая переносимость препарата проверены временем, препарат разрешен к применению у детей с 3 месяцев, а также у взрослых и лиц пожилого возраста.

При проведении эмпирической антибиотикотерапии важно учитывать не только ее эффективность, но и безопасность и помнить о проблеме гастроинтестинальной безопасности препаратов данной группы. Особый практический интерес с этой точки зрения представляет цефуроксима аксетил как антибиотик-пролекарство, который поступает в кишечник в неактивной форме и активизируется в слизистой оболочке тонкого кишечника в цефуроксим, всасывающийся в системный кровоток. В дальнейшем цефуроксим легко проникает в различные ткани и среды организма, включая легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки. Фармакокинетика препарата выгодно выделяет его среди других антибиотиков-пролекарств, например цефалоспоринов III поколения — цефуроксим, полностью выводится почками, не метаболизируется в печени и не выводится с желчью. Учитывая то, что в просвете кишечника находится только неактивное пролекарство, можно с уверенностью говорить, что препарат оказывает незначительное воздействие на кишечную флору, поэтому минимизируется риск развития антибиотик-ассоциированной диареи. Уникальный фармакокинетический профиль препарата позволяет создавать необходимые терапевтические концентрации в очагах инфекции, что обеспечивает клиническую эффективность при лечении инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, принимать препарат дважды в день, что обеспечивает хорошую приверженность пациентов, и выводить активное вещество цефуроксим в неизменном виде почками.

Наличие двух форм препарата позволяет использовать цефуроксим для ступенчатой терапии. Такой способ антибиотикотерапии всегда имеет фармакоэкономическое преимущество перед стандартной парентеральной антибиотикотерапией. Применение одного и того же антибиотика как для в/в введения, так и для перорального приема, безусловно, является наиболее оптимальным, т.к. сокращает дни пребывания в стационаре, приводит к значительной экономии средств

и более удобно для пациента. Следует заметить, что у цефтриаксона не существует пероральной формы; аналогично, у цефподоксима и цефтибутена нет парентеральных форм выпуска, поэтому ступенчатая терапия одним и тем же антибиотиком для большинства цефалоспоринов III поколения невозможна.

Таким образом, рациональный выбор антибиотика для эмпирической терапии больных с инфекцией дыхательных путей — важный компонент ежедневной работы врачей широкого профиля.

Основными бактериальными возбудителями инфекций нижних и верхних дыхательных путей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*. Все эти микроорганизмы высокочувствительны к цефалоспорином II поколения (цефуросиму аксетилу) независимо от того, вырабатывают они β -лактамазы или нет. Наличие оксим-группы делает этот препарат неуязвимым для разрушающего действия β -лактамаз.

Благодаря перечисленным свойствам цефуросима аксетил в настоящее время применяется для лечения больных внебольничной бактериальной инфекцией дыхательных путей и ЛОР-органов. Причем при внебольничной пневмонии, остром среднем отите и инфекционном обострении хронического обструктивного заболевания легких цефуросима аксетил является препаратом выбора согласно отечественным и многим зарубежным приказам и руководствам. ЦФ II поколения цефуросима аксетил имеет сбалансированный антибактериальный спектр, оптимальный для эмпирической терапии больных с инфекцией дыхательных путей.

Высокая эрадикационная способность цефуросима позволяет широко использовать его в амбулаторных условиях, что формирует позитивное отношение врачей к современным пероральным антибактериальным препаратам и позволяет реже использовать их инъекционные формы. Терапия

современными пероральными антибиотиками оказывается выгоднее парентеральной терапии благодаря их высокой эффективности, снижению частоты осложнений, а также уменьшению числа побочных действий, непосредственно связанных с инъекциями. Особенности всасывания в кишечной стенке уменьшают количество нежелательных явлений при использовании пероральных форм препарата.

Наличие двух форм препарата (пероральной и парентеральной) дает возможность применять цефуросим для ступенчатой терапии, что оправдано и экономически обосновано. Высокая клиническая эффективность делают его привлекательным для лечения больных с инфекцией как верхних, так и нижних дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Страчунский Л.С. и соавт. (ред). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2007. 463 с.
- 2 Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии. Москва. 2004, 219 с.
- 3 Slama TG и соавт. Клинические рекомендации по рациональному применению антибактериальных препаратов: критерии совета по рациональной антибиотикотерапии (CARAT). КИАИ №5-6 (34-35), 2010.
- 4 Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов. Методические рекомендации. Санкт-Петербург. 2007, 39с.
- 5 Носуля Е.В. Атлас. Диагностика и лечение заболеваний уха. 2006. 23.
- 6 Страчунский Л.С., Богомильский М.Р. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей. В кН: Актуальные вопросы отоларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР органов. М., 2001, 36-39.
- 7 Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Новости оториноларингологии и логопатологии. 2000; 1 (21): 103–5.
- 8 Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антибактериальная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес 2002, 436с.
- 9 Суворова М.П., Яковлев С.В. Современное значение пероральных цефалоспоринов. Инфекции и антимикробная терапия. 2002, том 4, №4. <http://www.consilium-medicum.com/article/8037>