



УДК 616.2-022.6-053.2+615.33

ХАЙТОВИЧ Н.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

В настоящее время большинство назначений антибиотиков у детей делается в амбулаторной практике. В 75 % случаев антибиотики назначаются при лечении детей с респираторной патологией или заболеваниями лор-органов.

В подавляющем большинстве случаев острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей вызываются вирусами (грипп, парагрипп, РС-вирус и др.), неосложненные, при обычном течении они не требуют применения антибиотиков. Бактериальные осложнения острой респираторной вирусной инфекции (суперинфекция) развиваются, как правило, после 5–7-го дня заболевания и изменяют классическое его течение [1].

Необходимо учитывать, что слизисто-гнойный ринит и отрицательный результат исследования на вирусы не являются подтверждением бактериальной этиологии ОРЗ и показанием к проведению антибактериальной терапии. Применение антибиотиков при рините может быть оправданно только при высокой вероятности наличия острого синусита, о чем говорит сохранение ринита в течение 10–14 дней в сочетании с лихорадкой, отеком лица или болью в проекции придаточных пазух.

Фарингит в большинстве случаев вызывается вирусами, сочетается с поражением слизистой других отделов дыхательных путей (ринит/ларингит/трахеит/бронхит) и не требует назначения антибактериальной терапии, кроме случаев с доказанной или высоко вероятной ролью бета-гемолитического стрептококка в качестве возбудителя инфекции.

Для подтверждения или исключения бактериальной инфекции обычно используются так называемые маркеры бактериального воспаления — уровни лейкоцитоза $> 15 \cdot 10^9/\text{л}$, С-реактивного белка $> 30 \text{ мг/л}$, в последнее время — также прокальцитонина $> 2 \text{ нг/мл}$ [2].

Абсолютными показаниями к назначению антибактериальной терапии являются: острый гнойный синусит; обострение хронического синусита; острый стрептококковый тонзиллит; острый сред-

ний отит (ОСО) у детей до 6 мес.; паратонзиллит; эпиглоттит; пневмония. Дифференцированного подхода к назначению антибактериальной терапии требуют: ОСО у детей старше 6 мес.; обострение хронического тонзиллита [1].

При назначении антибиотиков детям в амбулаторной практике используются такие принципы:

- назначать только при высоковероятной или доказанной бактериальной природе заболевания;
- выбирать антибиотики по возможности с учетом региональных данных о наиболее распространенных (вероятных) возбудителях и их резистентности;
- учитывать антибактериальную терапию, которую ребенок получал в предшествующие 2–3 мес., так как повышен риск носительства резистентной микрофлоры (*S.pneumoniae*, *H.influenzae* и др.);
- использовать пероральный путь приема антибиотиков;
- не применять потенциально токсичные препараты (аминогликозиды, хлорамфеникол, сульфаниламиды, фторхинолоны);
- учитывать возрастные ограничения применения антибиотиков (например, тетрациклины — с 8 лет, фторхинолоны — с 18 лет);
- проводить коррекцию стартовой антибактериальной терапии (при отсутствии клинических признаков улучшения в течение 48–72 ч от начала терапии; в более ранние сроки — при нарастании тяжести заболевания; при развитии тяжелых нежелательных реакций; при уточнении возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам по результатам микробиологического исследования);
- отменять антибиотики при появлении данных о том, что инфекция не является бактериальной, не ожидая завершения первоначально намеченного курса терапии;
- при проведении коротких курсов антибактериальной терапии не назначать антибиотики вместе с

© Хайтович Н.В., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

антигистаминными или противогрибковыми препаратами, иммуномодуляторами из-за отсутствия доказательств преимуществ их совместного назначения;

— по возможности не использовать жаропонижающие средства вместе с антибиотиками, так как это может скрыть отсутствие эффекта и задержать смену препарата.

Существуют определенные различия при лечении детей в условиях поликлиники и стационара, связанные с характером возбудителей и тяжестью заболевания, но основной целью, которую преследует антибактериальная терапия, является эрадикация возбудителей. В последние годы установлены основные возбудители верхних и нижних дыхательных путей у детей (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) и обычно лечение детей с легкими и среднетяжелыми формами заболеваний осуществляется амбулаторно. Так, при **остром среднем отите** частота выделения пневмококка составляет 20–40 %, гемофильной палочки — 10–30 %, моракселлы — 5–15 %; при **остром синусите** пневмококки обнаруживаются в 41 % случаев, гемофильная палочка — в 35 %, моракселла — в 4 %, обычно в ассоциации с анаэробами (около 7 % выделенных штаммов); при обострении **хронических лор-инфекций** этиологическая роль анаэробных бактерий увеличивается (67 % выделенных штаммов). По данным 15 североамериканских клинических исследований, наиболее значимыми возбудителями **внебольничной пневмонии** являются пневмококк (20–60 %) и гемофильная палочка (3–10 %). Атипичные возбудители (микоплазмы, хламидии, легионеллы) вне эпидемических вспышек вызывают инфекции нижних дыхательных путей в 1–8 % случаев [3]. Развитие тяжелых форм заболевания с осложнениями, в том числе нозокомиальных инфекций, которые обусловлены прежде всего грамотрицательной микрофлорой (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*), нередко устойчивой к лечению антибиотиков, требует госпитализации.

Достижение эрадикации возбудителей предотвращает переход острой инфекции в хроническую, уменьшает частоту рецидивов при хронических заболеваниях, увеличивает интервал между обострениями, т.е. разрывает порочный круг инфекционного процесса и улучшает качество жизни пациента. Непременными условиями надежной эрадикации микроорганизмов при лечении инфекций респираторного тракта являются: активность антибиотика в отношении основных возбудителей; достаточные концентрации антибиотика в очаге инфекции; поддержание подавляющей рост бактерий концентрации в течение необходимого времени. Активность в отношении основных возбудителей определяется природным спектром антибиотика и уровнем приобретенной резистентности к нему микроорганизмов. Лактамные антибиотики плохо проникают в клетки макроорганизма, поэтому наиболее высокие концентрации создаются в межклеточном

пространстве, макролидные антибиотики главным образом концентрируются внутриклеточно, при этом их концентрации вне клеток могут быть недостаточными (ниже значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) для пневмококка и гемофильной палочки). Для достижения адекватного клинического эффекта концентрации бета-лактамных антибиотиков в очаге инфекции должны превышать МПК, при которой происходит гибель более 90 % микроорганизмов (МПК₉₀), в течение более 40 % времени между введениями препарата ($T > \text{МПК}_{90}$)

Наиболее часто в практике участкового педиатра выбор стартовой (эмпирической) антибактериальной терапии основывается на клинических проявлениях заболевания [4].

Среди современных антибиотиков разных групп цефалоспориновые антибиотики (в мире насчитывается около 70 [5]) занимают особенное место, с их применением связаны как большие надежды, так и определенное разочарование, что обусловлено неадекватным их применением.

В 1944 году итальянский исследователь Джузеппе Броту предположил, что периодическое самоочищение сточных вод в Сардинии обусловлено ингибирующей активностью особых микроорганизмов. В 1945 году был выделен гриб *Cephalosporin acremonium*, обладающий выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В последующем, с 1955 по 1962 г., рабочая группа под руководством Н. Florey и Е. Abraham ведет активное изучение этого гриба и продуктов его жизнедеятельности. Была выделена бактерицидная субстанция — цефалоспорин С, которая стала исходным веществом для получения 7-аминоцефалоспориновой кислоты — структурной основы цефалоспоринов. В 1970 году врачебный мир знакомится с цефалоспином, а в 1971 году появляется цефазолин [6].

Цефуроским (ставший родоначальником так называемого II поколения цефалоспоринов) создан компанией Glaxo в 1970 году (патент США № 3.974.153), но использовался в парентеральной форме из-за низкой биоабсорбции, затем Glaxo синтезировала цефуроским для перорального применения (патент США № 4.267.320 от 12 мая 1981 года), разрешен **FDA в 1987 году**.

В 1980 и 1982 годах появляются цефотаксим и цефтриаксон — ключевые препараты III поколения цефалоспоринов, в 1983 году — цефтазидим (имеет еще антисинегнойную активность).

Антибактериальная активность цефалоспоринов обусловлена торможением синтеза пептидогликана — структурной основы микробной стенки. Важно подчеркнуть, что бактерицидный эффект цефалоспоринов реализуется только в процессе роста и размножения микроорганизмов, тогда как «покоящаяся» клетка неуязвима для действия антибиотиков.

К настоящему времени синтезировано 4 поколения цефалоспоринов. В основу деления цефало-

споринов на поколения, или генерации, положена их антимикробная активность, при этом каждая генерация имеет ключевой препарат, с которым ассоциируется то или иное поколение и который служит как бы образцом для создания лекарств-прототипов (табл. 1). В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором снижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

По уровню пневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам, хотя они активны в отношении *S.pneumoniae*, а также в отношении *Staphylococcus* spp., но лишь метициллинчувствительных. К этой группе относятся препараты как для парентерального введения (цефазолин, цефрадин), так и для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил). Антимикробный спектр пероральных и парентеральных цефалоспоринов I поколения во многом схож, однако парентеральные превосходят по своей активности пероральные препараты.

Эти препараты стойкие к действию стафилококковой бета-лактамазы, но гидролизуются бета-лактамазами грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Schigella* spp., *Proteus mirabilis*), в отношении которых активность значительно ограничена. Препараты этой группы не активны в отношении атипичных микроорганизмов.

Основным показанием для пероральных цефалоспоринов I поколения являются стрептококковые или стафилококковые инфекции. Цефадроксил и цефалексин являются альтернативой природным пенициллинам и аминопенициллинам при лечении стрептококкового тонзиллита, а также основными средствами для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. Эти препараты эффективны также при лечении острого гнойного артрита, в этиологии которого доминируют стафилококки. Из пероральных цефалоспоринов I поколения предпочтение отдается цефадроксилю, так как при равной антимикробной активности *in vitro* он имеет преимущество по сравнению с цефалексином в удобстве дозирования (с интервалом 12 часов в отличие от цефалексина, который назначается каждые 6 часов).

Устойчивость микроорганизмов к действию цефалоспоринов может быть связана с одним из следующих механизмов: видоизменением (модификацией) пептидогликана, снижением эффективности цефалоспоринов; гидролизной активацией антибиотиков (бета-лактамазами); нарушением проницаемости внесенных структур микробной клетки и затруднением связывания антибиотика с пептидогликанами.

Цефалоспорины II поколения имеют более высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (в сравнении с препаратами предыдущей группы), особенно *H.influenzae*, а также более устой-

чивы к действию бета-лактамаз. При этом сохраняется высокая активность к грамположительным бактериям. К препаратам этой группы для парентерального введения относятся цефуроксим, цефокситин, цефамандол, для перорального введения — цефуроксима аксетил, цефаклор.

Безусловным лидером II поколения среди пероральных препаратов является молекула цефуроксима. При сходном с цефаклором антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Цефуроксим также более активен в отношении *M.catarrhalis* и *Haemophilus* spp., так как устойчив к гидролизу их бета-лактамазами, цефаклор этими ферментами разрушается.

Цефуроксима аксетил является пролекарством и при приеме внутрь метаболизируется в стенке кишки до активного соединения — цефуроксима. Биодоступность цефуроксима аксетила увеличивается после приема пищи.

Показания к использованию: фарингит (тонзиллит); острый средний отит; синусит; острый бронхит; пневмония, неосложненная инфекция кожи (фолликулит, импетиго, эризипелас, целлюлит, фурункул, карбункул); неосложненная инфекция мочевой системы (пиелонефрит, цистит); болезнь Лайма.

При лечении стрептококкового тонзиллита цефуроксима аксетил показан в случае наличия бактерий, которые продуцируют бета-лактамазу; если недавно использовалась антибиотикотерапия; при рецидивирующем стрептококковом тонзиллите и в случае неудачи эрадикации бета-гемолитического стрептококка группы A или отсутствия эффекта от пенициллина; при наличии сопутствующих заболеваний, аллергии на пенициллины [7].

Цефуроксим рекомендуется в лечении хронического аденоидита в случае аллергии на пенициллины [8].

Базовыми препаратами III поколения являются цефотаксим и цефтриаксон, спектр их антибактериальной активности практически идентичен. Для них характерна высокая активность в отношении *Streptococcus* spp., причем та часть пневмококков, которые устойчивы к пенициллину, чувствительны к цефотаксиму и цефтриаксону. Важно, что они активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA-штаммов. Другие актуальные для заболеваний органов дыхания патогены — *H.influenzae* и *M.catarrhalis* абсолютно беззащитны перед цефалоспоринами III поколения, так же как и все представители семейства *Enterobacteriaceae*, включая те, что продуцируют бета-лактамазы широкого спектра. Представители III поколения активны в отношении менингококков. При этом они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, создавать терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости. Цефалоспорины III поколения активны в отношении гонококков. Цефтазидим и цефоперазон стоят особняком в группе цефалоспоринов III

Таблица 1. Сравнительная антимикробная активность цефалоспориновых антибиотиков [9]

Поколение антибиотика	Чувствительность микроорганизмов	
	Грамположительные микроорганизмы	Грамотрицательные микроорганизмы
I (цефазолин, цефалексин)	++++ <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , MS <i>Staphylococcus</i> spp.)	+ <i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>P.mirabilis</i>
II (цефуроксим)	+++ <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , MS <i>Staphylococcus</i> spp.)	++ <i>M.catarrhalis</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>E.coli</i> , <i>P.mirabilis</i> , а также <i>Klebsiella</i> spp., <i>P.vulgaris</i> , <i>C.diversus</i>
III (цефтриаксон, цефтазидим)	+ <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , MS <i>Staphylococcus</i> spp.)	+++ Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , включая микроорганизмы, продуци- рующие бета-лактамазы широкого спектра
IV (цефепим)	++ <i>Streptococcus</i> spp. (<i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , MS <i>Staphylococcus</i> spp.)	++++ <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>P.aeruginosa</i> , продуцирующие бета-лактамазы ши- рокого и расширенного спектра

поколения. Их отличает от вышеназванных препаратов активность (особенно цефтазидима) в отношении *P.aeruginosa*, что чрезвычайно важно при курации больных с госпитальными инфекциями. Они также создают клинически значимые концентрации в спинномозговой жидкости. Говоря о представителях III поколения цефалоспоринов, следует обратить внимание на наличие в их семействе ингибиторозащищенных цефалоспоринов — цефоперазона/сульбактама и цефтриаксона/сульбактама. Благодаря соотношению двух компонентов удается достичь инактивации большинства бета-лактамаз расширенного спектра, которые в первую очередь выделяют *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp., *B.fragilis*.

В связи с расширенной антимикробной активностью представителей III поколения цефалоспоринов их применение в педиатрической практике не всегда оправданно.

При внебольничных респираторных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей значение пероральных цефалоспоринов III поколения ограничено.

Говоря о побочных эффектах цефалоспоринов III поколения, следует учитывать их способность повышать активность трансаминаз, а высокие дозы цефтриаксона могут вызвать холестаз и псевдохолелитиаз. Цефтриаксон, цефотаксим нарушают выработку и всасывание витамина К из-за подавления кишечной микрофлоры, что вызывает нарушение свертывания крови, поэтому пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты, это следует учитывать [10, 11].

Все пероральные цефалоспорины III генерации характеризуются более длительным (по сравнению с препаратами I–II генерации) периодом полувыведения, поэтому могут приниматься каждые 12–24 ч.

Цефалоспорины IV поколения по сравнению с тремя предыдущими генерациями имеют сбалансированный антимикробный спектр: объедине-

ние активности цефалоспоринов I–II генераций к грамположительным бактериям (метициллинчувствительным стафило-, стрепто-, пневмококкам) и некоторым анаэробам с высокой активностью цефалоспоринов III генерации. Эта группа представлена парентеральными препаратами цефепимом, цефпиромом. Ключевой препарат IV поколения — цефепим. Главными отличительными чертами от цефалоспоринов III поколения являются повышенная способность проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и определенная устойчивость к гидролизу хромосомными бета-лактамазами класса C. Цефепим, сохраняя антимикробное свойство предыдущего поколения, проявляет значительно большую активность в отношении *P.aeruginosa*. Его логичнее всего применять при тяжелых нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентной флорой, инфекциях на фоне иммунодефицитных состояний, тяжелых инфекциях дыхательной системы — абсцессе легкого, эмпиеме плевры.

Цефалоспорины всех генераций имеют преимущественно почечный путь элиминации, поэтому при нарушении функции почек следует уменьшать дозу препаратов.

Таким образом, создание и внедрение в клиническую практику антибиотиков класса цефалоспоринов явилось одним из важнейших событий в истории химиотерапии бактериальных инфекций. Представители этого класса остаются одними из самых назначаемых во многих странах мира.

Сравнительное изучение бактериологической активности цефалоспоринов разных генераций по отношению к бактериям, выделяемым при бронхолегочных заболеваниях у детей, позволило установить высокую бактериологическую активность цефалоспоринов II поколения. При этом отсутствует существенная разница в активности парентеральных и пероральных форм антибиотиков по

отношению к основным этиологически значимым микроорганизмам при данной патологии. Все это обосновывает применение пероральных форм цефалоспориновых антибиотиков II генерации при бронхолегочных заболеваниях, в том числе при неосложненных острых пневмониях у детей. Цефуроксима аксетил эффективен при лечении острого среднего отита у детей в 93 % случаев, синусита — в 89 %, тонзиллофарингита — в 97 %, негоспитальной пневмонии — в 92 % [12, 13].

Цефуроксима аксетил (ЗиннатTM) — это единственный цефалоспорин II поколения, устойчивый к бета-лактамазам, поэтому активен в отношении не только *E.coli*, но и *Klebsiella* spp., которые активно продуцируют бета-лактамазы широкого спектра, следовательно, он высокоэффективен при инфекциях мочевыводящих путей.

Применяя цефуроксим в лечении тяжелых форм заболевания, можно использовать так называемую ступенчатую (этапную) терапию. При этом в период выраженного токсикоза цефуроксим назначается парентерально (ЗинацефTM), а при снижении интенсивности инфекционно-воспалительных проявлений терапия продолжается пероральной формой препарата (ЗиннатTM).

Цефуроксима аксетил отличается хорошим профилем безопасности. В сравнении с цефалоспоринами III поколения (цефподоксима проксетил и цефиксим) с ним связано наименьшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [12].

Для детей в амбулаторных условиях следует использовать суспензию ЗиннатTM, которую легко можно приготовить из гранул, расфасованных специально для одного приема в пакетики (саше) по 125 мг или во флаконы (125 мг/5 мл, 100 мл).

Применение форм антибиотиков для 1–2-кратного приема в сутки оказывает положительное влияние на соблюдение пациентами предписаний врача. Одно-двукратный прием антибиотика удобен и

для родителей ребенка: чаще соблюдается правильный режим дозирования, ниже вероятность пропуска приема препарата.

Список литературы

1. Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике // *Здоров'я України*. — 2008. — 10(1). — 21–24.
2. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания // *Лечащий врач*. — 2009; <http://www.lvrach.ru/2009/06/9784082/?format=print>
3. Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia // *New England Journal of Medicine*. — 1995. — 333. — 1618–24.
4. Белобородова Н.В. Алгоритмы антибиотикотерапии рецидивирующих инфекций дыхательных и мочевыводящих путей у детей // *Здоровье ребенка*. — 2009. — 1(16); <http://www.mifua.com/archive/article/7952>
5. Самсыгина Г.А. Цефалоспорины в педиатрии // *В мире лекарств*. — 2000. — № 1; <http://medi.ru/doc/7200104.htm>
6. Мостовой Ю.М. Цефалоспорины: разочарования и оптимизм // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — 19 (391); <http://www.mifua.com/archive/article/22886>
7. Brook I. Overcoming penicillin failures in the treatment of Group A streptococcal pharyngotonsillitis // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2007. — V. 71, 10. — 1501–1508.
8. Marzouk H., Aynehchi B., Thakkar P. et al. The utility of nasopharyngeal culture in the management of chronic adenoiditis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2012 Oct. — 76(10). — 1413–5.
9. Periti P. Introduction: cephalosporin generations // *J. Chemother.* — 1996 Feb. — 8 (Suppl. 2). — 36.
10. Инструкция к медицинскому применению препарата Цефтриаксон.
11. Инструкция к медицинскому применению препарата Цефотаксим.
12. Scott L.J. et al. Cefuroxime Axetil An Updated Review of its Use in the Management of Bacterial Infections // *Goa Drugs*. — 2001. — 61 (10). — 1455–1500.
13. Brook I. Use of oral cephalosporins in the treatment of acute otitis media in children // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2004. — 24. — 18–23.

Статья печатается при поддержке компании
ГлаксоСмитКляйн
ZNNT/10/UA/19.02.2012/7255
Получено 19.02.13 □