

Цефтизоксим — новий шлях подолання антибіотико-резистентності при інфекційних захворюваннях органів дихання

У статті наведено дані щодо основних збудників при захворюваннях органів дихання, причин антибіотикорезистентності та шляхи вирішення проблеми за допомогою цефтизоксиму.

Ключові слова:

антибіотики, бактерії, антибіотикорезистентність, цефтизоксим.

Антибактеріальні препарати посідають провідне місце в лікуванні захворювань органів дихання. Уперше термін «антибіотик» використав С. Ваксман у 1942 р. Антибіотики — специфічні продукти життєдіяльності або їх модифікації, наділені високою фізіологічною активністю щодо окремих груп мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибів, водоростей та найпростіших) або клітин злоякісних пухлин, які вибірково затримують ріст або повністю пригнічують їх розвиток [6]. Характеризуючи антибіотики як хімічні сполуки, слід відмітити такі їх особливості:

- молекулярна маса антибіотиків становить від 150 до 5000 Д;
- молекули антибіотиків складаються з вуглецю та водню або ж із вуглецю, водню, азоту та кисню, у деяких випадках також відзначаються атоми сірки, фосфору або галогенів;
- у молекулі антибіотиків представлені практично всі відомі в органічній хімії групи: карбоксильні, карбонільні, циклічні, ароматичні та ін.;
- усі антибіотики можуть бути отримані у кристалічному вигляді [6].

Згідно із сучасними даними, близько 75 % усіх призначень антибіотиків припадає на інфекції верхніх (отит, синусит, фарингіт) та нижніх (загострення хронічного бронхіту, пневмонія) дихальних шляхів. У зв'язку з цим надзвичайно актуальною постає розробка підходів до раціональної антибактеріальної терапії респіраторних інфекцій, насамперед пневмонії та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), які мають важливе медико-соціальне значення [6].

З практичних міркувань розрізняють емпіричну терапію хворих на негоспітальну пневмонію (НП) із встановленою етіологією. Оскільки на сьогодні немає ефективних методів етіологічної експрес-діагностики негоспітальної пневмонії (НП), у реальних умовах початкова етіотропна терапія практично завжди емпірична [9]. Для вибору адекватної емпіричної терапії слід враховувати такі умови:

- наявність в антибіотика широкого спектра активності відносно найактуальніших збудників з урахуванням даних щодо чутливості локальної флори;
- тривалість госпіталізації до моменту виникнення НП (рання і пізня);



**В.М. Багрій,
О.І. Федів,
О.Ю. Оліник,
Я.М. Телекі,
Д.О. Гонцарюк**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Багрій Вадим Миколайович
к. мед. н., асист. кафедри внутрішньої медицини

58000, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2
E-mail: dr.bagrations@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції
12 березня 2014 р.

- наявність чинників ризику виявлення полірезистентних збудників [14].

Згідно з результатами проведених досліджень деякі автори відводять основну роль у виникненні НП стрептококової інфекції (табл. 1).

Пневмококи (*Streptococcus pneumoniae*) залишаються найчастішим збудником пневмонії. Два інших часто виявлених збудника — (*M. pneumoniae* і *S. pneumoniae*) — найбільш актуальні в осіб молодого та середнього віку (до 20–30 %); їх етіологічний «внесок» у старших вікових групах скромніший (1–3 %). *L. pneumophila* — нечастий збудник пневмонії, проте легіонельозна пневмонія посідає друге місце після пневмококової за частотою смертельних результатів захворювання.

H. influenzae частіше викликає пневмонію у курців та хворих на хронічний бронхіт/ХОЗЛ. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (рідко інші представники сімейства *Enterobacteriaceae*) — неактуальні збудники пневмонії, як правило, у хворих з відомими чинниками ризику (цукровий діабет, застійна серцева недостатність, ниркова, печінкова недостатність та ін.). *S. aureus* — найімовірніше із цим збудником пов'язаний розвиток пневмонії в осіб літнього віку, наркоманів, хворих, що переносять грип, та ін. [11].

Проаналізовано мікробіологічний спектр збудників, які виділяються з харкотиння в етіологічно важливому титрі при загостренні ХОЗЛ. Комплексне клініко-лабораторне обстеження виявило бактеріально зумовлене загострення у 103 зі 142 хворих (73 %) [4]. Видовий склад основних збудників наведений у табл. 2.

Отже, основні збудники ХОЗЛ — це *Streptococcus haemolyticus* та *Streptococcus pneumoniae* [4]. Відомо, що на частку інфекційних причин загострення ХОЗЛ припадає від 50 до 80 % випадків. Навіть у міжрецидивний період у нижніх дихальних шляхах у пацієнтів з ХОЗЛ персистують патогени. Як і раніше, лідерство під час загострень ХОЗЛ зберігається за *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. Роль *Enterobacteriaceae*, зокрема *Klebsiella pneumoniae*, та неферментувальних грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*) зростає в осіб літнього віку, які мають тяжку супутню патологію та/або виражену бронхіальну обструкцію [16]. Атипові збудники як причина загострення трапляються набагато рідше (GOLD, 2010) [18].

Загострення ХОЗЛ удвічі частіше розвиваються у випадках інфікування новими штамами *H. influenzae*, *S. pneumoniae* або *M. catarrhalis*. Так, серед 81 пацієнта (58 % мали ОФВ₁ менше 50 %) у 33 % випадків загострення було пов'язане з

Таблиця 1. Етіологічна структура негоспітальної пневмонії

Збудник	Частота виявлення, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30,5 (7–76)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12,5 (0–24)
<i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i>	12,5 (0–24)
<i>Legionella pneumophila</i>	4,8 (0–14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4,5 (1–16)
Збудники сімейства <i>Enterobacteriaceae</i>	3,0 (0–28)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5 (0–4)
Інші збудники	2,0 (0–6)
Збудник не знайдений	39,5 (3–75)

Таблиця 2. Етіологічна структура ХОЗЛ

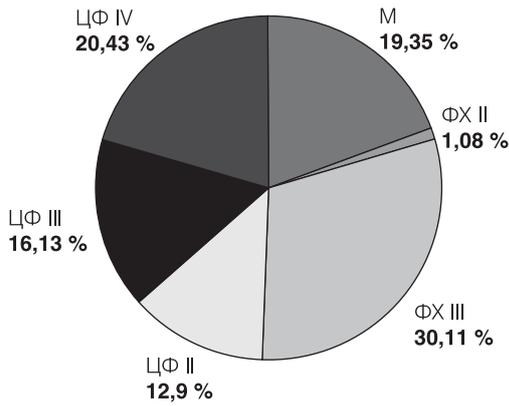
Збудник	Частота виявлення, %
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	24
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14
<i>Haemophilus influenzae</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	6
<i>Branchamella</i>	6
<i>Citrobacter</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4

новими штамами, і тільки в 15,4 % випадків нові штами не були виявлені [21]. Загострення, не пов'язані з бактеріальним збудником, зазвичай характерні для нетяжкого перебігу ХОЗЛ (ОФВ₁ > 50 %) і складають 55 % усіх випадків загострення [16].

За інфекційного характеру запалення під час ХОЗЛ грамнегативні збудники виділяють ендотоксини, а грампозитивні бактерії — тейхоєві кислоти, які стимулюють розвиток запального процесу та погіршують перебіг захворювання [13]. Тому вчасне використання антибактеріальних засобів патогенетично обґрунтоване та потребує кваліфікованого підходу до раціональної фармакоterapiї. Особливу увагу необхідно приділяти безпечності лікарського засобу. Найпоширеніші у світі орієнтири, що визначають можливість застосування всіх лікарських засобів, зокрема під час вагітності та в педіатрії, — це рекомендації, розроблені управлінням США з контролю за ліками і харчовими продуктами (FDA — Food and Drug Administration). Згідно із цими рекомендаціями всі лікарські засоби поділяються на 5 категорій — А, В, С, D і Х.

Групи ризику препаратів:

А — у результаті адекватних суворо контрольованих досліджень не виявлено ризику несприят-



Рисунки. Частота призначення різних груп антибіотиків у разі загострення ХОЗЛ:

М — макроліди; ФХ II (III) — фторхінолони II (III) покоління; ЦФ II (III, IV) — цефалоспорины II (III, IV) покоління

ливої дії на плід у I триместрі вагітності (і немає даних, що свідчать про подібний ризик у наступних триместрах).

В — вивчення репродукції на тваринах не виявило ризику несприятливої дії на плід, адекватні й суворо контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились.

С — вивчення репродукції на тваринах виявило несприятливу дію на плід, адекватні й суворо контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились, однак потенційна користь, пов'язана із застосуванням лікарського засобу (ЛЗ) у вагітних, може виправдовувати його використання, незважаючи на можливий ризик.

Д — є докази ризику несприятливої дії ЛЗ на плід людини, отримані під час досліджень або на практиці, однак потенційна користь, пов'язана із застосуванням ЛЗ у вагітних, може виправдовувати його використання, незважаючи на можливий ризик.

Х — випробування на тваринах або клінічні випробування виявили порушення розвитку плода та / або є докази ризику несприятливої дії ЛЗ на плід людини, отримані під час досліджень або на практиці; ризик, пов'язаний із застосуванням ЛЗ у вагітних, перевищує потенційну користь [7].

Клінічні вияви пневмонії у вагітних не мають принципових відмінностей порівняно з невагітними жінками [8]. Однак правильний підхід до лікування, зокрема вагітних та дітей, з урахування безпеки лікарських засобів, потребує детального розгляду. Тому в разі використання лікарського засобу необхідно враховувати його ймовірні небажані наслідки.

Використання найбільш уживаних антибактеріальних засобів у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ відображено на рисунку [17].

Слід зауважити, що найбільшу частку становлять цефалоспорины. Відомо, що з гриба *Cephalosporium acremonium* була виділена низка антибіотиків, зокрема цефалоспорин С. Його напівсинтетичні похідні отримали назву «цефалоспорины» [1].

Оскільки ці препарати мають високу активність стосовно основних збудників інфекційних пульмонологічних захворювань, низький профіль токсичності, гарну переносимість, використання їх уже частково призводить до зростання резистентності мікроорганізмів до «традиційних» цефалоспоринів (цефазолін, цефутоксим, цефотаксим та цефтриаксон).

Встановлено, що продукція β-лактамаз призводить до того, що ні природні, ні напівсинтетичні пеніциліни, як і цефалоспорины I покоління, не можуть виявити свою клінічну ефективність проти істотної частини збудників. Це зумовило пошук речовини, яка б захистила антибіотики від впливу цього ферменту. Цей механізм визначальний для таких клінічно значущих збудників, як *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*. З метою подолання антибіотикорезистентності були отримані сполуки, які інактивують β-лактамази: клавуланова кислота (клавуланат), сульбактам і тазобактам [15].

В Україні існують препарати, які містять інгібітори β-лактамаз (ампіцилін + сульбактам, амоксицилін + клавуланова кислота, цефтриаксон + сульбактам, цефоперазон + сульбактам). Як інгібітори β-лактамаз найширше використовують сульбактам і клавуланову кислоту, що наділені гідролітичною активністю. Сульбактам блокує II, III, IV і V тип бета-лактамаз [20]. Клавуланова кислота пригнічує β-лактамази II, III, IV і V типу (за класифікацією Річмонда — Сайкса) [12]. Отже, і сульбактам, і клавуланова кислота блокують тільки 4 з 5 типів β-лактамаз. Захист β-лактамних антибіотиків інгібіторами β-лактамаз, з одного боку, має деякі переваги над «незахищеними» препаратами щодо їх ефективності, а з другого — збільшує ймовірність розвитку алергічних та побічних реакцій за рахунок додаткового компонента.

За даними аналітичного огляду журналу «Фармацевтичний Кур'єр» за I квартал 2011 р., цефтизоксим — один із найцікавіших імпортованих препаратів, який уперше зареєстрований в Україні та представлений препаратом «Зоксіцеф» [2, 7].

У кінці 1990-х років японська компанія Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. зареєструвала новий цефалоспориновий антибіотик III покоління з діючою речовиною цефтизоксим. Низка клінічних досліджень у різних країнах світу (Японія,

Німеччина, США, Росія, Угорщина та ін.) доводять високу ефективність препарату при різних нозологіях [19].

Цефтизоксим за хімічною структурою — це α -О-метилоксим (6К,711)-7-[2-(2-аміно-4-тіазоліл)глюксиламідо]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло [4-2-0] окт-2-ен-2-карбонова кислота (32.1.2.64) [5].

Поява нового цефалоспорину III покоління цефтизоксиму дасть змогу ефективніше еліминувати основних збудників, адже цей препарат кардинально відрізняється від інших представників цефалоспоринів III покоління.

Згідно з рекомендаціями Клівлендської клініки (США) 2009–2010 рр. цефтизоксим, як й інші цефалоспорини, пригнічує синтез клітинної мембрани бактерій шляхом блокування кінцевого етапу синтезу пептидоглікану, що спричиняє лізис бактерій під впливом аутолітичних ферментів (автолізинів та гідролаз) [10].

Цефтизоксим активний щодо основних збудників пневмонії та ХОЗЛ, серед яких грампозитивні (*Staphylococcus aureus* та *epidermidis*, *Str. agalactiae*, *pneumoniae* і *pyogenes*; *Corynebacterium diphtheriae*) та грамнегативні (*Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, зокрема ампіцилінорезистентні штами, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas hydrophilia*, *Citrobacter spp.*, *Moraxella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Providencia stuartii*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*) мікроорганізми, а також анаероби (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*) [7].

Цефтизоксим дозволений для застосування під час вагітності для лікування патології, спричиненої чутливими до цефтизоксиму мікроорганізмами. Належить до групи «В» за класифікацією FDA [4].

Для лікування пневмонії під час вагітності та в післяпологовий період при грамнегативній мікрофлорі (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* та ін.) препаратом першої лінії є цефтизоксим по 1,0 г 3 рази на добу шляхом внутрішньовенного введення [9].

Особливість цього препарату — висока стійкість до широкого спектра β -лактамаз (пеніциліназ і цефалоспориназ), зокрема до Richmond типів I, II, III і IV, які виробляються як аеробними, так і анаеробними грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами. Тому немає необхідності в додаванні до цефтизоксиму інгібіторів бета-лактамаз (сульбактаму або клавуланової кислоти). Отже, цефтизоксим блокує чотири з п'яти типів β -лактамаз, при цьому істотно підвищується бактерицидна ефективність препарату.

Цефтизоксим не метаболізується в печінці, тому немає необхідності корекції (перерахунку) доз антибіотика при захворюваннях печінки.

До особливостей цефтизоксиму належить і те, що препарат не метаболізується й виводиться нирками в незміненому вигляді на відміну від цефтриаксону та цефоперазону (виводяться печінкою та нирками). Тому цефтизоксим можна вільно застосовувати в пацієнтів із супутньою патологією (хронічні ураження печінки, інфекції сечовидільної системи). Слід зауважити, що цефтизоксим ефективний щодо штамів збудників, резистентних до багатьох цефалоспоринів (цефазолін, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон).

Отже, цефтизоксим завдяки своїм особливостям (цефалоспорин III покоління, нова молекула — висока ефективність і низький рівень резистентності, стійкість до дії β -лактамаз, гіпотоксичність, не метаболізується в печінці, ефективний щодо штамів збудників, резистентних до багатьох цефалоспоринів (цефазолін, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), високий рівень доказовості) може бути рекомендований до застосування при інфекційних захворюваннях органів дихання.

Список літератури

1. Алексеев В.Г. Бионеорганическая химия пенициллинов и цефалоспоринов.— Тверь: Твер. гос. ун-т, 2009.— 104 с.
2. Аналітичний огляд державної реєстрації лікарських засобів в Україні за I квартал 2011 року // Фармацевтичний Кур'єр.— 2011.— № 5—6.— С. 64—65.
3. Антибактериальные химиотерапевтические лекарственные препараты. Цефалоспорины, макролиды, тетрациклины [Електронний ресурс].— Режим доступу до журналу: <http://medresurs.info/www/2009-04-26-19-08-32/363-2009-06-14-07-35-56?format=pdf>.
4. Антонова Н.П. Микрофлора бронхов у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Тезисы конференции «Актуальные проблемы пульмонологии».—

- «Медицинская панорама».— 2004.— № 10, ноябрь.— С. 17.
5. Вартачан Р.С. Синтез основных лекарственных средств.— М.: Мед. информ. агентство, 2004.— 845 с.
6. Желдакова Р.А. Механизмы биосинтеза антибиотиков и их действие на клетки микроорганизмов: Учеб.-метод. комплекс для студентов специальности 1—31 01 01 «Биология».— Минск: БГУ, 2004.— 111 с.
7. Інтернет-ресурс ТМ «Фарсіфарм» 2012 [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://www.farsipharm.com.ua>.
8. Коваленко С.В., Нікіфор Л.В. Досвід застосування небулайзерної терапії при захворюваннях органів дихання у вагітних // Астма та алергія.— 2011.— № 1.— С. 32—34.
9. Комаровский Е.О. Антимикробная терапия отдельных заболеваний в течение беременности и послеродового периода [Електронний ресурс].— Режим доступу до журн.:

- 12/07/2011: <http://spravka.komarovskiy.net/antimikrobnaya-terapiya-otdelnyx-zabolevanij-v-techenie-beremennosti-i-poslerodovogo.html>
10. Лазаренко А. Рекомендации по использованию антибактериальных препаратов // Здоров'я України.— 2011, вересень.— № 18 (271).— С. 46—47.
 11. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония // Клинический микробиология и антимикробная терапия.— 2000.— № 2 (17). Интернет-ресурс журнала «Медицина для всех».— Режим доступа: <http://medi.ru/doc/8300202.htm>.
 12. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», Москва, Россия, 2012. [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.webvidal.ru.
 13. Тодоріко Л.Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці // Укр. тер. журн.— 2010.— № 2.— С. 107—112.
 14. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Сімонов С.С. Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Здоров'я України.— 2012.— С. 39—41.
 15. Христин Т.М., Пянковська Н.В., Телекі Я.М. Подорож у світ захищених пеніцилінів. Хто дійсно має максимальні можливості? // Укр. пульмонолог. журн.— 2008.— № 3.— С. 40—43.
 16. Чучалин А.Г. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Пособие для врачей.— М., 2005.— 37 с.
 17. Щербенюк Н.В., Яковлева О.А. Анализ реальной практики антибактериальной химиотерапии обострения хронической обструктивной болезни легких в стационаре // Укр. мед. часопис.— 2012.— online 3 (89).— V/VI.
 18. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik R.A., Wedzicha J.A. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax.— 2002.— N 57.— P. 847—852.
 19. Haas D.W., Bonczar T. Effect of replacing cefotaxime with ceftizoxime in a hospital where penicillin-resistant pneumococcal disease is prevalent // J. Antimicrob. Chemother.— 1996.— Aug; Vol. 38 (2).— P. 293—299.
 20. Kramarev S.O., Shvachko O.G., Golovach O.V. Efficacy of ampicillin/sulbactam in treatment of children with respiratory infections // Укр. хіміотер. журн.— 2003.— N 1 (16).— 26 с.
 21. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med.— 2002.— Aug 15.— N 347 (7).— P. 465—471.

В.Н. Багрий, А.И. Федив, О.Ю. Олинык, Я.М. Телеки, Д.А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Цефтизоксим — новый путь решения антибиотикорезистентности при инфекционных заболеваниях органов дыхания

В статье приведены данные относительно основных возбудителей при заболеваниях органов дыхания, причин антибиотикорезистентности и пути решения проблемы с помощью цефтизоксима.

Ключевые слова: антибиотики, бактерии, антибиотикорезистентность, цефтизоксим.

V.M. Bagriy, O.I. Fediv, O.Ju. Olinyk, Ja.M. Teleki, D.O. Gontsaryuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy

Ceftizoxime is the new approach to solution of antibiotic resistance at respiratory infectious diseases

The article presents data on the major pathogens of respiratory diseases, the causes of antibiotic resistance and ways to solve problems using ceftizoxime.

Key words: antibiotics, bacteria, antibiotic resistance, ceftizoxime.