

Перший представник молекули цефдінір в Україні

Цього року на ринок України виходить новий пероральний цефалоспорин III покоління – цефдінір (3-Дінір корпорації «Артеріум»). Він широко застосовується в США й донедавна залишався маловідомим у Європі. Препарат випускається у двох лікарських формах: капсулах (для лікування дорослих пацієнтів) і суспензії (використовується в педіатричній практиці).



І.Г. Березняков

Показаннями до застосування цефдініру є інфекції верхніх (гострий риносинусит (гайморит), гострий тонзиллофарингіт, гострий середній отит – ГСО) та нижніх дихальних шляхів (загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), позалікарняна пневмонія), а також неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

Пероральні цефалоспорини III покоління

Загалом їх п'ять: цефдінір, цефподоксим проксетил, цефіксим, цефдиторен півоксил і цефтибутен. Терміни реєстрації останнього в Україні минули, і на ринку він відсутній. Найвідомішими антибіотиками цієї групи є цефподоксим і цефіксим, саме з ними логічно порівняти цефдінір. Окрім того, для загального уявлення будуть наведені деякі дані про цефуроксим аксетил – мабуть, найуспішніший пероральний цефалоспорин попереднього (II) покоління.

Спектр антибактеріальної активності

Цефдінір є активним щодо таких грампозитивних бактерій: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (лише пеніциліночутливі штами) та *Streptococcus pyogenes*. За винятком цефалоспоринів V покоління, жодні β-лактамі антибіотики не впливають на метицилінорезистентні штами *S. aureus* (MRSA). Спектр дії цефдініру включає також *H. influenzae* (в т. ч. штами, що продукують β-лактамази) та *M. catarrhalis* (табл. 1) [1].

У мікробіології прийнято вважати, що препарат А є активнішим за препарат Б, якщо різниця у величинах мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК) відповідає двом розведенням або перевищує їх (тобто в 4-8-16 і далі разів менше). Отже, цефдінір можна порівняти з цефподоксимом за активністю щодо пневмококів, він також перевершує його за активністю щодо піогенних стрептококів і метициліночутливих золотистих стафілококів (MSSA). Порівняно з цефдініром і цефподоксимом цефіксим виявляє найменшу активність щодо грампозитивних коків.

Цефдінір поступається цефіксиму та цефподоксиму за активністю щодо гемофільних паличок, а щодо мораксел його можна порівняти з цефіксимом; він істотно перевершує цефподоксим.

Мікробіологічна активність цефдініру перевершує таку цефуроксиму аксетилу щодо *S. aureus* (чутливих до метициліну), *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* і є зіставною щодо пневмококів (чутливих до пеніциліну).

Принципові відмінності між цефалоспоринами перших трьох поколінь полягають у тому, що кожне нове покоління перевершує попереднє за спектром і вираженістю активності щодо грампозитивних бактерій, іноді – ціною зниження активності щодо грампозитивних мікроорганізмів. Як впливає з наведених даних, цефдінір

є активнішим за цефуроксим аксетил не лише щодо грампозитивних збудників інфекцій (гемофільних паличок і мораксел), а й щодо багатьох значущих грампозитивних бактерій (золотистих стафілококів (чутливих до метициліну), піогенних стрептококів).

Цефдінір виявляє активність щодо багатьох інших бактерій, але клінічне значення цих властивостей препарату залишається невідомим. Так, у концентраціях ≤1 мкг/мл цефдінір пригнічує ріст ≥90% штамів *Staphylococcus epidermidis* (лише метициліночутливих штамів), *Streptococcus agalactiae*, стрептококів групи Viridans, *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Як і всі пероральні цефалоспорини III покоління, цефдінір не є активним щодо ентерококів і синьогнійної палички.

Фармакокінетика

Основні фармакокінетичні показники пероральних цефалоспоринів II-III поколінь наведені в таблиці 2. Пікова концентрація цефдініру в плазмі крові перевищує, а період напіввиведення та біодоступність поступають аналогічним показникам цефіксиму та цефподоксиму. На відміну від багатьох інших β-лактамів пероральні цефалоспорини є стабільними в кислому середовищі шлунка. Лікарські форми деяких цефалоспоринів із низькою біодоступністю в разі прийому всередину для збільшення абсорбції випускаються у вигляді складних ефірів (цефуроксим аксетил, цефдиторен півоксил, цефподоксим проксетил); ефірні проліки гідролізуються після всмоктування в епітеліальних клітинах кишечника. Всмоктування складних ефірів зростає при одночасному прийомі їжі, оскільки

перебування їжі всередині шлунка гальмує його спорожнення та збільшує час контакту з поверхнею слизової оболонки [1]. Складні ефіри цефалоспоринів асоціюються з гірким смаком і гіршою переносимістю з боку пацієнтів [2].

β-лактами зв'язуються майже винятково з альбуміном. Тільки незв'язана з білками фракція антибіотика може виходити через пори капілярів у позаклітинну рідину чи через клітинні мембрани у внутрішньоклітинну рідину. Цефподоксим зв'язується з білками плазми меншою мірою, ніж цефдінір і цефіксим.

Короткий період напіввиведення цефуроксиму аксетилу зумовлює необхідність дозування 2 р/добу, а ниркова екскреція – необхідність корекції дози у хворих зі зниженою функцією нирок.

Терапевтичні концентрації в цереброспінальній рідині не досягаються за умови прийому всіх пероральних цефалоспоринів.

Клінічне застосування

У клінічній практиці пероральні цефалоспорини III покоління найчастіше використовуються в таких ситуаціях:

- як антибіотики, альтернативні препаратам вибору;
- у хворих із важкими захворюваннями печінки;
- у хворих з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін;
- для завершення стартової парентеральної антибактеріальної терапії (АБТ).

Розглянемо кожну з цих ситуацій докладніше.

1. Цефдінір як альтернативний препарат для лікування ГСО

ГСО являє собою гостре запалення середнього вуха, спричинене вірусами чи бактеріями (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, що не типуються, *M. catarrhalis*) [3]. Попередня вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів зумовлює обструкцію евстахієвої труби, застій рідини та колонізацію середнього вуха патогенами. У маленьких дітей ГСО виникає частіше через те, що в них евстахієві труби, якими бактерії піднімаються з носоглотки до середнього вуха, коротші та розташовані горизонтальніше [4]. Половина всіх випадків ГСО виникає в дітей віком до 5 років [5].

Антибіотики порівняно з плацебо зменшують вушний біль, починаючи з 2-3-го дня від початку втручання (але не в першу добу!) (рис. 1). Крім того, АБТ асоціюється з дворазовим зниженням частоти епізодів контралатерального отиту та майже триразовим зменшенням кількості хворих із перфорацією барабанної перетинки (рис. 2). Проте лікування антибіотиками не впливає на частоту рецидивів ГСО та супроводжується статистично значущим зростанням ризику побічних ефектів (як-от блювання, діарея, висипання на шкірі) (рис. 3) [6].

Таблиця 1. Активність пероральних цефалоспоринів II-III поколінь in vitro

Цефалоспорин	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Цефдінір	0,06/0,12	0,015/0,03	0,25/0,5	0,12/0,5	0,06/0,25
Цефіксим	0,25/1	0,06/0,25	16/>32	0,015/0,12	0,03/0,5
Цефподоксим	0,015/0,06	0,06/0,12	2/4	0,015/0,12	1/2
Цефуроксим	0,12/0,25	0,12/0,12	1/2	1/2	0,5/2

Примітки: PSSP – чутливі до пеніциліну *S. pneumoniae*; MSSA – чутливі до метициліну *S. aureus*; через носу ризику наведено величини МПК для інгібування росту 50 та 90% штамів (мкг/мл).

Таблиця 2. Фармакокінетика пероральних цефалоспоринів II-III поколінь

	Цефдінір	Цефіксим	Цефподоксим проксетил	Цефуроксим аксетил
Доза в дорослих	300 мг 2 р/добу 600 мг 1 р/добу	200 мг 2 р/добу 400 мг 1 р/добу	200 мг 2 р/добу	250-500 мг 2 р/добу
Пікова концентрація в плазмі (мкг/мл)	2,9	2,8 (200 мг)	2,2	4,6 (250 мг)
Період напіввиведення (год)	1,5-1,7	3-4	2,2-2,7	1,2
Зв'язування з білками плазми (%)	60-73	65-70	18-40	33-50
Шлях виведення	Нирки (18%)	Нирки (50%), печінка (5%)	Нирки (29-33%)	Нирки (66-100%)
Біодоступність	25%	40-50%	50-80%, залежить від часу прийому їжі	52-68%, залежить від часу прийому їжі

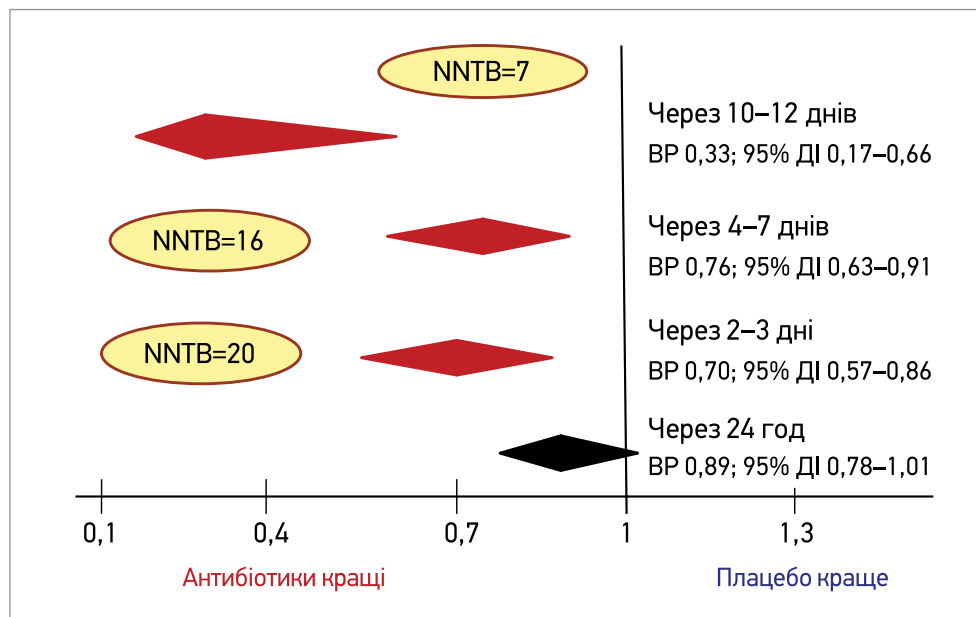


Рис. 1. Вплив антибіотиків і плацебо на біль у хворих на ГСО в різні проміжки часу від початку втручання

Примітки: NNTB – кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного додаткового цілющого ефекту; ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал.

Цефдінір посідає друге місце за кількістю призначень антибіотиків для лікування ГСО в США [7] насамперед тому, що, на думку лікарів, він рідше асоціюється з виникненням діареї.

У метааналізі 82 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), досліджень із перехресним дизайном і когортних досліджень у дітей із ГСО проаналізовано частоту виникнення діареї при використанні чотирьох антибіотиків, які найчастіше призначаються для лікування цього захворювання (амоксцилін, цефдінір, амоксицилін/клавуланат, азитроміцин) [8] і плацебо. Виникнення діареї під час лікування цефдініром реєструвалося в 13,0% випадків (95% ДІ 11,2-14,7), що було нижче, ніж при використанні високих доз (90/6,4 мг/кг/добу) амоксициліну/клавуланату (18,9%; 95% ДІ 14,7-23,1) та приблизно відповідало виникненню діареї при лікуванні високими дозами (≥ 80 мг/кг/добу) амоксициліну (13,8%; 95% ДІ 4,7-22,9). Найрідше діарея виникала при використанні азитроміцину в дозі < 10 мг/кг/добу, курс лікування – 5 днів (2,2%; 95% ДІ 1,4-3,0), плацебо (6,9%; 95% ДІ 2,8-12,4) і низьких доз (< 80 мг/кг/добу) амоксициліну (8,7%; 95% ДІ 6,2-11,6) [8].

Отримані дані підтвердилися при аналізі частоти виникнення діареї за використання коротких (< 7 днів) курсів терапії ГСО. Найрідше діарея виникала при застосуванні азитроміцину (курс лікування – 3 дні) – 2,5% (95% ДІ 1,0-4,6), після чого, за зростанням, були амоксицилін у низькій дозі – 3,0% (95% ДІ 1,5-4,6), цефдінір – 7,7% (95% ДІ 5,8-9,5) й амоксицилін/клавуланат у високій дозі – 29,1% (95% ДІ 23,5-34,6) [6].

До цього слід додати, що в більшості розвинених країн і країн, які розвиваються, амоксицилін розглядається як препарат вибору при лікуванні хворих на ГСО завдяки високій ефективності, безпеці, порівняно вузькому спектру антибактеріальної активності, невисокій вартості та смаковій привабливості лікарських форм для використання в педіатричній практиці [9]. Своєю чергою, за даними метааналізу 10 РКД (усього 2766 дітей віком від 6 міс до 15 років), лікування макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) поступається за ефективністю амоксициліну в комбінації з клавулановою кислотою чи без неї, хоча асоціюється з кращою переносимістю (рис. 4) [10].

У кількох РКД вивчали ефективність цефдініру й амоксициліну/клавуланату у хворих на ГСО. Так, у проспективному сліпому дослідженні у хворих із клінічним діагнозом нерезфрактерного ГСО (вік – від 6 міс до 6 років) порівняли ефективність 5-денної терапії цефдініром (по 14 мг/кг/добу в 2 прийоми) та 10-денної терапії амоксициліном/клавуланатом у низькій дозі (45/6,4 мг/кг/добу в 3 прийоми). Клінічну ефективність обох режимів лікування оцінювали через 2-4 дні після закінчення АБТ і наприкінці 4-го тижня (на 25-28-й день). 65% залучених до дослідження дітей були щеплені 7-валентною кон'югованою протипневмококовою вакциною.

Після закінчення АБТ клінічна ефективність у групі лікування цефдініром не відрізнялася від такої в групі лікування амоксициліном/клавуланатом. З іншого боку, в підгрупі дітей віком 6-24 міс, щеплених кон'югованою протипневмококовою вакциною, ефективність цефдініру була вищою, ніж препарату порівняння. Крім того, переносимість цефдініру була кращою, ніж невисоких доз амоксициліну/клавуланату: частота небажаних лікарських явищ (НЛЯ) становила відповідно 24 та 38% (рис. 5) [11].

В іншому дослідженні в дітей віком 6-24 міс із ГСО 10-денна терапія амоксициліном/клавуланатом у високій дозі (80 мг/кг/добу за амоксициліном у 2 прийоми) виявилася ефективнішою за 5-денне

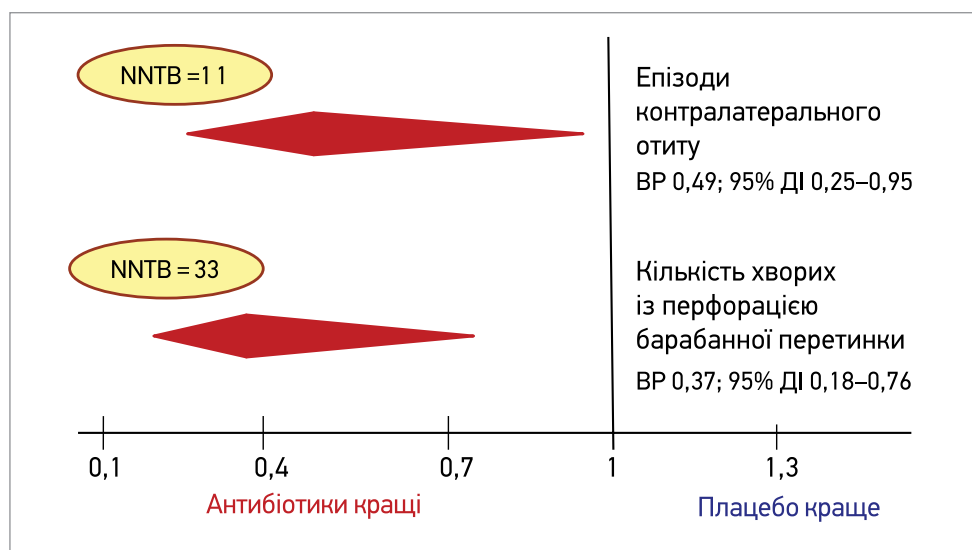


Рис. 2. Клінічна ефективність антибіотиків порівняно з плацебо у хворих на ГСО

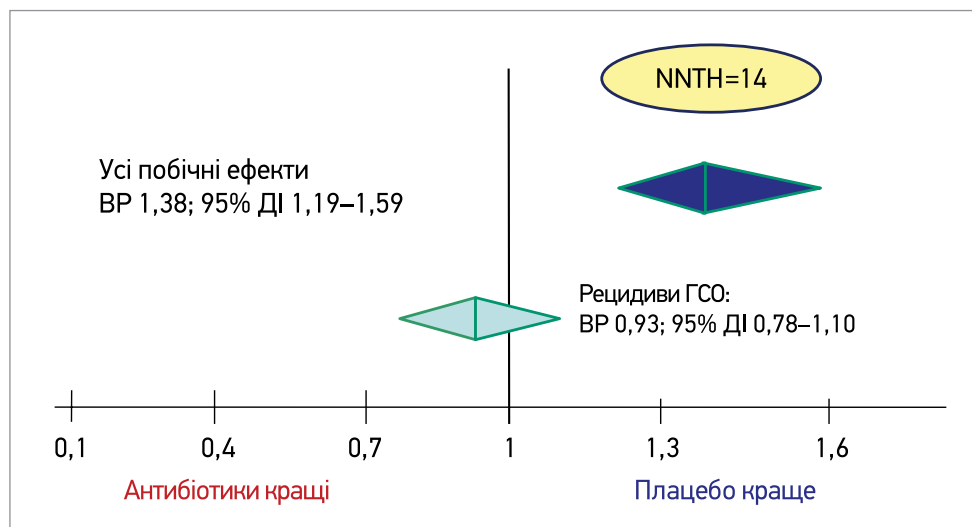


Рис. 3. Переносимість лікування й частота рецидивів при лікуванні ГСО антибіотиками та плацебо

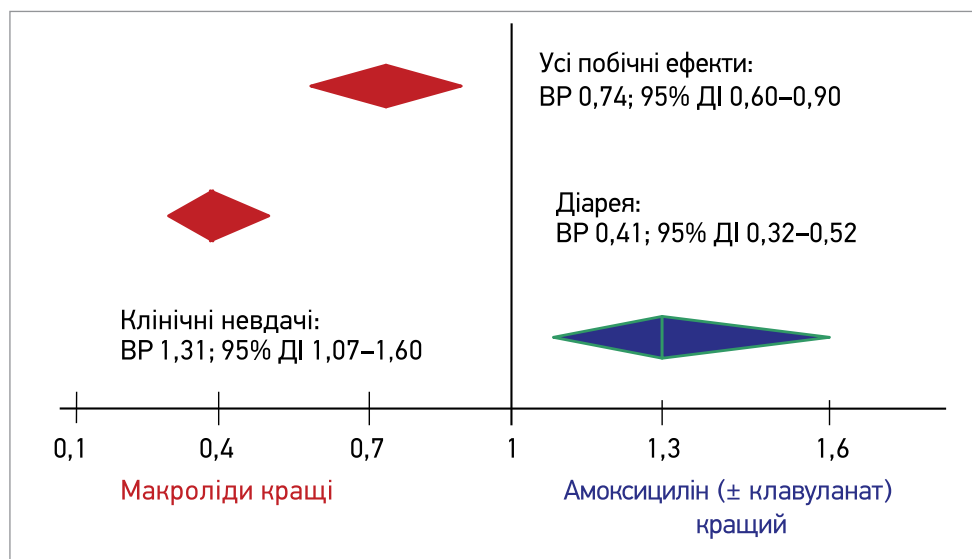


Рис. 4. Ризик клінічних невдач і переносимість лікування ГСО макролідами й амоксициліном (± клавуланова кислота)

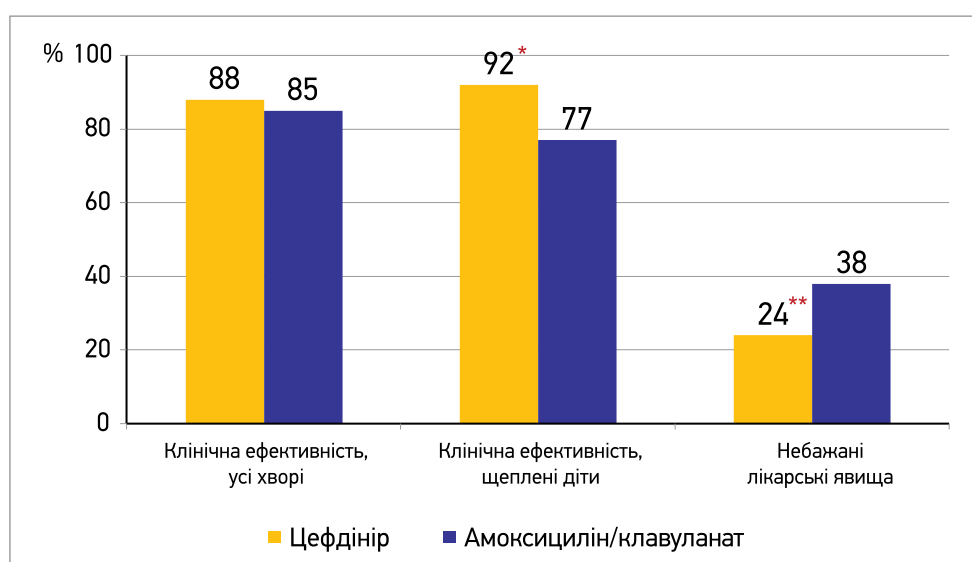


Рис. 5. Ефективність лікування дітей із нерезфрактерним ГСО цефдініром і амоксициліном/клавуланатом

Примітки: * $p=0,019$; ** $p=0,0018$.

лікування цефдініром (14 мг/кг/добу в 2 прийоми): частота клінічного лікування на 12-15-й день від початку втручання становила відповідно 86,5 та 71% ($p=0,001$) [12]. Однак 10-денна терапія ГСО високими дозами амоксициліну/клавуланату перевершує за ефективністю 5-денне

лікування цим самим антибіотиком у тій самій високій дозі. Наприклад, у дітей віком 6-23 міс із ГСО частота клінічних невдач при 10- та 5-денному лікуванні амоксициліном/клавуланатом у високій дозі (90/6,4 мг/кг/добу) становила відповідно 16 і 34% (усереднена різниця 17%;

95% ДІ 9-25). При цьому відмінності між групами в частоті НЛЯ, рецидивів ГСО та виникненні антибіотикорезистентності були відсутні [13].

Отже, можна обґрунтовано припустити, що збільшення тривалості АБТ цефдініром до 10 днів зумовить геть інші результати. Крім того, в реальній клінічній практиці, на відміну від РКД, на ефективність АБТ істотно впливає й комплаєнтність пацієнтів, а переносимість цефдініру істотно краща, ніж високих доз амоксициліну/клавуланату. Відмінності в комплаєнтності є важливим фактором, який впливає на вибір того чи іншого антибіотика [14]. Ще одним важливим аргументом на користь використання цефдініру може слугувати можливість його дозування 1 р/добу.

Загалом питання тривалості АБТ у хворих на ГСО залишається дискусійним. Автори Кокранівської співпраці проаналізували результати 49 РКД у дітей віком від 1 міс до 18 років із ГСО, в яких порівнювалася ефективність коротких (< 7 днів) і тривалих (≥ 7 днів) курсів АБТ. Частота клінічних невдач (під якими розуміли відсутність клінічного ефекту, рецидив або реінфекцію протягом 1 міс після початку втручання) в групі короткої АБТ дорівнювала 21%, тоді як у групі тривалої АБТ – 18%, тобто ризик клінічної невдачі при використанні коротких курсів АБТ є вищим за такий у разі тривалого курсу лікування (відношення шансів (ВШ) 1,34; 95% ДІ 1,15-1,55) [15].

У 2013 р. експерти Американської академії педіатрів запропонували обмежити 7 днями тривалість АБТ у дітей віком 3-5 років із нетяжким ГСО та 5 днями – в дітей віком > 6 років із нетяжким перебігом захворювання. Навпаки, в дітей із тяжким отитом, а також у дітей віком < 2 років, як і раніше, рекомендувався 10-денний курс АБТ [16]. Про більшу ефективність 10-денної АБТ порівняно з 5-денною в дітей віком 6-23 міс із ГСО говорять і канадські фахівці [17]. Наразі, в нещодавньому оновленні італійських рекомендацій із лікування ГСО сформульовано два положення. У дітей із факторами ризику несприятливої еволюції ГСО (вік < 2 років та/або спонтанна оторея) тривалість терапії амоксициліном або амоксициліном/клавуланатом має бути 10 днів (сильна позитивна рекомендація). Тривалість АБТ можна зменшити до 5 днів у дітей без факторів ризику несприятливої еволюції захворювання (вік > 2 років, немає отореї, одностороннє ураження, немає тяжких скарг або симптомів). Цю рекомендацію охарактеризовано як слабку позитивну [18].

В одному з клінічних досліджень вивчено доцільність використання для лікування ГСО цефдініру в дозах, які перевищують рекомендовані (14 мг/кг/добу). Дітям із ГСО віком від 6 міс до 4 років із факторами ризику персистуючої чи рецидивуючої інфекції призначали цефдінір у дозі 25 мг/кг/добу в 1 прийом упродовж 10 днів. Клінічна ефективність на 12-14-й день установлена у 83% хворих із культурально-позитивним діагнозом (у т. ч. у 76% при ГСО, зумовлених *S. pneumoniae*, й 82% – *H. influenzae*) та в 96% пацієнтів із культурально-негативним діагнозом ($p < 0,001$). Ерадикація пеніциліночутливих (МПК $\leq 0,06$ мкг/мл) і пеніцилінорезистентних *S. pneumoniae* (МПК ≥ 2 мкг/мл) становила відповідно 91 і 47% ($p < 0,001$), ерадикація *H. influenzae* – 72%. Отже, за даними авторів, висока клінічна та бактеріологічна ефективність при ГСО, зумовлених пеніциліночутливими пневмококами, *M. catarrhalis* і *S. pyogenes*, та помірною – при ГСО, зумовлених *H. influenzae*, доповнюється низькою клінічною та бактеріологічною ефективністю при ГСО, зумовлених нечутливими до пеніциліну

Продовження на стор. 54.

І.Г. Березняков, д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти

Перший представник молекули цефдінір в Україні

Продовження. Початок на стор. 52.

пневмококами. Відтак, немає підстав рекомендувати використання високих доз цефдініру (25 мг/кг/добу) замість раніше затверджених 14 мг/кг/добу для лікування дітей із ГСО та підвищеним ризиком персистенції чи рецидивів [19].

Підіб'ємо стислі підсумки. При лікуванні ГСО в США найчастіше використовується амоксицилін (препарат вибору), а другим за популярністю антибіотиком є цефдінір (альтернативний засіб). На вподобання лікарів не можуть не впливати як доведена ефективність цефдініру в терапії хворих на ГСО, так і його смакова привабливість для дітей, можливість дозування 1 р/добу та хороша переносимість. За частотою виникнення діарей лікування цефдініром можна порівняти з терапією високими дозами амоксициліну; воно є безпечнішим за прийом високих доз амоксициліну/клавуланату. Тривалість лікування цефдініром хворих із тяжким перебігом ГСО та дітей віком до 2 років, імовірно, становить 10 днів. Її можна скоротити до 5 днів у дітей без факторів ризику несприятливої еволюції захворювання (вік >2 років, немає отореї, однобічне ураження, немає тяжких скарг або симптомів).

2. Цефдінір для лікування інфекцій дихальних шляхів у хворих із тяжкими захворюваннями печінки

Досліджень із використання антибіотиків у хворих із тяжкими ураженнями печінки дотепер опубліковано небагато. Доступні літературні дані дають змогу розподілити антимікробні препарати на ті, які можуть без побоювань застосовуватися в стандартних дозуваннях у хворих із захворюваннями/ураженнями печінки, та ті, яких слід уникати чи використовувати в менших дозах у цієї категорії пацієнтів. У таблиці 3 наведено антибіотики, що використовують як препарати вибору чи альтернативні засоби для лікування інфекцій дихальних шляхів, але застосування котрих за тяжких захворювань/уражень печінки обмежується [20]. У міру накопичення наукових даних наведений перелік доповнюватиметься й уточнюватиметься.

Цефдінір та інші пероральні цефалоспорины III покоління виводяться з організму нирками, тому можуть використовуватися без обмежень і змін дозування в пацієнтів із позалікарняними інфекціями дихальних шляхів і супутніми тяжкими захворюваннями/ураженнями печінки. В умовах крайньої обмеженої вибору (слід уникати застосування «захищених» амінопеніцилінів, макролідів, тетрациклінів, деяких респіраторних фторхінолонів) складно переоцінити альтернативу, котру пропонує цефдінір.

3. Цефдінір у хворих з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає небажані лікарські реакції (НЛР) як «усі передбачувані фармакологічні ефекти медикаменту, крім терапевтичних невдач, навмисного передозування, зловживання препаратом або помилки в його прийомі» [21]. Під НЛР експерти ВООЗ розуміють «ушкодження в результаті медичного втручання, пов'язані з медикаментом», які, на відміну від

НЛР, включають у своє визначення й помилки у використанні ліків, як-от передозування [22]. Реакції підвищеної чутливості до антибіотиків являють собою імунологічно опосередковані НЛР [23].

У більшості випадків відомості про наявність алергії на той чи інший антибіотик повідомляються пацієнтами та не завжди відображаються в медичних документах [24]. У систематичному огляді 53 обсерваційних досліджень оцінювали частоту самостійних повідомлень пацієнтів про наявність або виникнення в них алергічних реакцій на медикаменти. У середньому ця частота виявилася рівною 8,3% (в окремих дослідженнях варіювала від 0,7 до 38,5%). Понад 2/3 повідомлень (68,2%) стосувалися шкірних проявів, приблизно в кожному десятому повідомленні (10,8%) йшлося про анафілактичні чи системні реакції. Найчастіше причинами алергічних реакцій називали антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби й анестетики. Про наявність алергічних реакцій частіше повідомляли жінки (11,4%), ніж чоловіки (7,2%), і дорослі (10,0%) порівняно з дітьми (5,1%). Підтверджувальні тести (включаючи шкірні, провокаційні та тести in vitro) виконувалися тільки в 3 дослідженнях (5,2% від кількості залучених до аналізу) [25].

Неадекватна фіксація підвищеної чутливості до антибіотиків у медичних документах обмежує можливість лікування хворих препаратами вибору, котрі часто мають менший спектр активності, краще переносяться та є дешевшими [24]. Наприклад, поширеність алергії на пеніцилін оцінюється орієнтовно в 10%, тоді як насправді її немає в понад 90-95% пацієнтів [26, 27]. Такі істотні розбіжності пояснюються здебільшого неправильним трактуванням неімунних НЛР як алергічних і стиханням із плином часу алергічних реакцій, опосередкованих імуноглобуліном Е [21, 28]. Підвищена чутливість до пеніциліну зникає в 50% пацієнтів через ≥5 років, а у 80% – через ≥10 років [29].

У хворих з алергічними реакціями на будь-який клас β-лактамів звичайною клінічною практикою є ухилення від використання інших класів β-лактамічних антибіотиків, включаючи цефалоспорины [30]. Анамнестичні вказівки на алергічні реакції на пеніцилін у попередні роки розглядалися як протипоказання для використання цефалоспоринов через часту перехресну реактивність [31, 32]. Дані останніх років свідчать, що серед хворих з алергічними реакціями на пеніцилін частка осіб з істинною алергією на цефалоспорины коливається в межах 1-4% [33, 34]. Завищені раніше оцінки частоти перехресної реактивності на пеніциліни та цефалоспорины, як вважають, частково пояснюються наявністю слідової кількості бензилпеніциліну в цефалоспоринох, які випускалися до початку 1980-х рр. [35]. Свій внесок зробила й неправильна інтерпретація таких НЛР, як нудота, блювання та діарея, як «алергічних», а також рідкісне виконання шкірних тестів для підтвердження алергії на пеніциліни й цефалоспорины [36].

При аналізі електронної бази даних про 3,9 млн осіб і 1,3 млн курсів лікування цефалоспориноами було встановлено, що поширеність анафілактичних або тяжких шкірних реакцій

Таблиця 3. Застосування антимікробних засобів при захворюваннях печінки

Уникати при тяжких захворюваннях печінки	Застосовувати в менших дозах при тяжких захворюваннях печінки
Азитроміцин	Кліндаміцин
Амоксицилін/клавуланат	Триметоприм/сульфаметоксазол
Доксициклін	Оксацилін
Кларитроміцин	Рокситроміцин
Метронідазол (антабусний синдром)	Тинідазол
Моксифлоксацин (протипоказання)	Цефтріаксон (за супутньої ниркової недостатності)
Цефотаксим	Еритроміцин (особливо еритроміцину естолат)

Таблиця 4. Пероральні цефалоспорины III покоління з однаковими чи схожими на інші β-лактамами R1 і R2* бічними ланцюгами

Цефалоспорин	Препарати з однаковим або схожим R1-бічним ланцюгом		Препарати з однаковим або схожим R2-бічним ланцюгом	
	з однаковим R1-ланцюгом	зі схожим R1-ланцюгом	з однаковим R2-ланцюгом	зі схожим R2-ланцюгом
Цефдінір			Цефіксим	
Цефдиторен	Цефподоксим Цефтріаксон Цефотаксим Цефепім	Цефтаролін		
Цефіксим			Цефдінір	
Цефподоксим	Цефдиторен Цефтріаксон Цефотаксим Цефепім	Цефтаролін		

Примітка: * у формуванні імунної відповіді перехресна реактивність із R2-бічним ланцюгом відіграє менш значущу роль, аніж перехресна реактивність із R1-бічним ланцюгом.

на пероральні та парентеральні цефалоспорины становить <0,0001% [37]. Інші автори оцінюють поширеність анафілактичних реакцій на цефалоспорины в 0,0001-0,1%, із різною частотою залежно від R1-бічного ланцюга [38, 39].

І пеніциліни, і цефалоспорины у своїй структурі містять β-лактаміне кільце (рис. 6). У пеніциліні β-лактаміне кільце з'єднується з 5-членним тіазолідиновим кільцем, у цефалоспоринов – із 6-членним дигідротіазининовим (цефемовим) кільцем. Відмінності у властивостях цих антибіотиків зумовлені відмінностями в R1, а в цефалоспоринов – іще й у R2 бічних ланцюгах.

Ризик виникнення алергічних реакцій визначається здебільшого R1-бічним ланцюгом [40]. Підвищена чутливість до того чи іншого цефалоспорино не означає підвищену чутливість до всього класу цефалоспоринових антибіотиків [41]. За наявності алергії на цефалоспорин будь-якого покоління перехресна реактивність на інший препарат цього самого чи іншого покоління буде відсутня, якщо бічні ланцюги в них відрізняються [33, 42]. Характеристику пероральних цефалоспоринов III покоління за особливостями бічних ланцюгів наведено в таблиці 4 [32, 40].

Твердження, що «хворі з алергією на пеніцилін повинні уникати прийому цефалоспоринов через можливу перехресну реактивність між молекулами» абсолютно не відповідає дійсності. Перехресна реактивність між пеніцилінами та цефалоспориноами виникає рідко, а якщо все-таки виникла, то зумовлена схожістю R1-бічних ланцюгів у «винних» у ній антибіотиків [40, 42].

У хворих з анамнестичними вказівками на тяжкі IgE-опосередковані реакції на пеніцилін або ампіцилін/амоксицилін не слід використовувати цефалоспорины зі схожим бічним ланцюгом: цефалексин, цефадроксил, цефаклор, цефподоксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефепім. Цефалоспорины з іншим бічним ланцюгом у таких пацієнтів зумовлюють алергічні реакції з такою самою частотою, як і в осіб без анамнестичних вказівок на алергію (цефазолін, цефуросксим, цефдінір, цефоперазон, цефтазидим, цефіксим) [43].

У 2013 р. Американська академія педіатрів рекомендувала для лікування дітей віком від 1 до 18 років із гострим бактеріальним синуситом й анамнестичними вказівками на алергічні реакції на амоксицилін будь-якого (!) типу використовувати цефдінір, цефуросксим або цефподоксим. У дітей віком до 2 років

із помірно тяжким або тяжким синуситом і тяжкими алергічними реакціями на пеніцилін I типу (анафілактичними) автори віддавали перевагу комбінації кліндаміцину (чи лінезоліду) з цефіксимом або монотерапії левофлоксацином [44].

Отже, можна зробити висновок, що цефдінір є однією з найбезпечніших цефалоспоринових альтернатив для лікування інфекцій дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин у дітей і дорослих з анамнестичними вказівками на алергію на пеніцилін.

4. Використання цефдініру при проведенні ступінчастої терапії

Згідно з визначенням, ступінчаста терапія являє собою «двоетапне застосування антиінфекційних препаратів із переходом із парентерального на парентеральний (зазвичай пероральний) шлях введення в якомога стисліші терміни з огляду на клінічний стан пацієнта» [45].

При тяжких інфекціях, найкращим на першому етапі лікування, антибіотики слід вводити парентерально (звичай внутрішньовенно), тоді як при інфекціях легкого ступеня тяжкості основний шлях введення антибіотиків – парентеральний (не в силу клінічної переваги, а тому що зручніше для пацієнта й дешевше). При середньотяжких інфекціях (щонайменше деяких локалізацій) ефективність парентерального шляху введення антибіотиків і прийому їх усередину є зрівняною [46].

Ступінчаста терапія надає вигоди як для стаціонарів, так і для пацієнтів. Переваги для лікувальних установ полягають у меншій вартості лікарських форм антибіотиків для прийому всередину, усуненні додаткових витрат на введення парентеральних препаратів, ранній виписці хворого зі стаціонару та зниженні ризику нозокоміальної інфекції. Зменшення кількості ін'єкцій є вигідним для пацієнта (що не лише є комфортнішим, але й асоціюється зі зменшенням ризику постін'єкційних ускладнень), а рання виписка зі стаціонару знижує ризик нозокоміальної інфекції та сприятливо впливає на його психічний стан [45].

Клінічні дослідження свідчать про високу ефективність ступінчастої терапії при інфекціях різних локалізацій, яка не поступається парентеральному введенню антибіотиків упродовж усього курсу АБТ.

Оптимальними медикаментами для використання при ступінчастій терапії виступають препарати, що мають

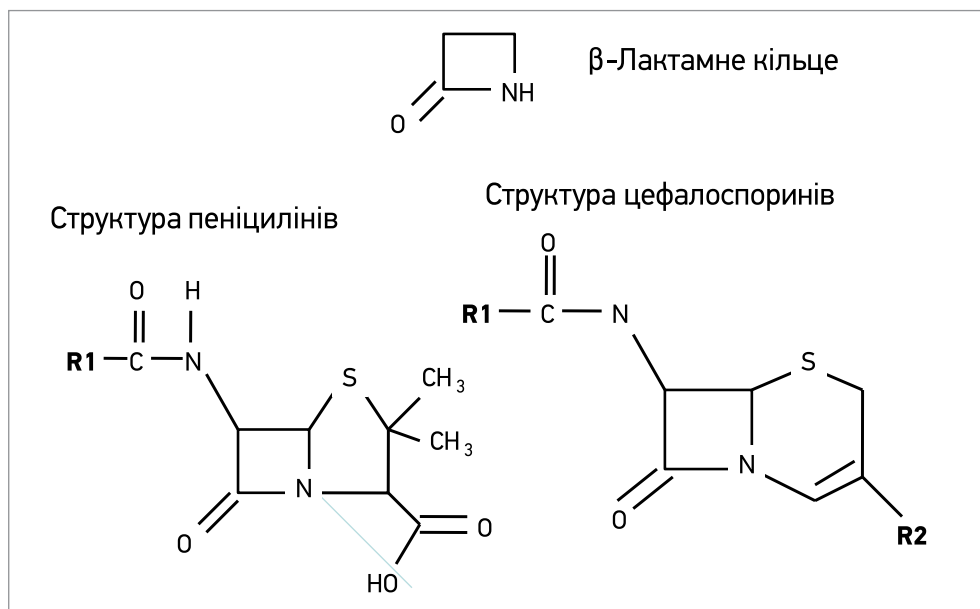


Рис. 6. Структурні відмінності пеніцилінів і цефалоспоринів

високу біодоступність (>80%) і хорошу переносимість у разі прийому внутрішньо, ефективність яких підтверджена якісними клінічними дослідженнями, включаючи РКД. Щодо антибіотиків слід уточнити, що препарат для прийому всередину повинен мати спектр дії, збіговий із парентеральним медикаментом, який використовувався раніше, чи виявляти активність щодо виділеного збудника. Сприяють підвищенню комплаєнтності, а тому дуже бажані такі характеристики препарату, як наявність багатьох лікарських форм для прийому всередину (наприклад, таблеток і сиропів) і кратність застосування, що відповідає такій (або менша за неї) при використанні парентеральної форми препарату [46].

Антибіотики з невисокою біодоступністю (тобто часткою від прийнятої всередину разової дози антибіотика, що надійшла до системного кровотоку), наприклад цефдінір, також використовуються для проведення ступінчастої терапії, оскільки значення має абсолютна, а не відносна кількість препарату в системному кровотоку та те, як вона збігається з мікробіологічними характеристиками збудника. В експериментальних умовах установлено, що швидкість і вираженість антимікробної активності антибіотиків залежать від складних взаємодій між концентраціями препарату у вогнищі інфекції, бактеріальним навантаженням, фазою бактеріального росту та МПК збудника [47].

Крім того, чутливість патогена до того чи іншого препарату *in vitro* не є синонімом його ефективності *in vivo*. Наприклад, клінічний досвід свідчить про субоптимальну ефективність лікування триметопримом/сульфаметоксазолом інфекцій, зумовлених β-гемолітичними стрептококами групи А, незважаючи на високу чутливість цих бактерій до зазначеного препарату [48].

Цефдінір може безперешкодно використовуватися для ступінчастої терапії у хворих з інфекціями дихальних шляхів, а також шкіри та м'яких тканин. Висока ефективність (99% при аналізі «за протоколом») ступінчастої терапії цефтріаксоном (у середньому 3 дні) та цефдініром (у середньому 7 днів) продемонстрована в нещодавньому дослідженні у хворих із гострим пієлонефритом й ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів [49]. Цефдінір й інші пероральні цефалоспорины в комбінації з метронідазолом можуть використовуватися для проведення ступінчастої терапії інтраабдомінальних інфекцій у дорослих і дітей віком понад 1 міс, хоча й не є препаратами вибору [50]. А ось застосовувати цефдінір для ступінчастої терапії інфекцій кровотоку, зумовлених ентеробактеріями, ймовірно, не слід [51].

Заключні ремарки

Висока клінічна та/або бактеріологічна ефективність цефдініру підтверджена в численних порівняльних РКД у хворих із гострим бактеріальним риносинуситом, ГСО, гострими стрептоковими тонзилофарингітами, загостреннями ХОЗЛ, позалікарняними пневмоніями, неускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин [52]. Наприклад, при аналізі чотирьох РКД у хворих на гострий тонзилофарингіт, зумовлений β-гемолітичними стрептококами групи А (по два РКД у дітей і дорослих, загалом 2751 пацієнт), у яких порівнювали ефективність 5- або 10-денної терапії цефдініром і 10-денного лікування феноксиметилпеніциліном (пеніциліном V), клінічна та мікробіологічна ефективність цефдініру істотно перевищувала таку в препараті порівняння (рис. 7) [53].

Цефдінір добре переноситься дітьми та дорослими. Побічні ефекти, якщо й виникають, зазвичай нетяжкі та минають самостійно [52]. За даними РКД, частіше за інші НЛЯ зустрічається діарея, котра в дітей реєструється рідше (приблизно у 8% випадків), аніж у дорослих (15%). За нею, за спаданням, у дітей спостерігаються висипання (3%) і блювання (1%), у дорослих – нудота (3%) і головний біль (2%) [54]. Важливо підкреслити смакову привабливість цефдініру, котра, за даними численних досліджень, перевершує таку цефіксиму, азитроміцину, триметоприму/сульфаметоксазолу, кларитроміцину, амоксициліну/клавуланату, цефподоксиму та цефураксиму [52]. Перевагою цефдініру є й можливість його застосування 1 р/добу.

Як бонус (а не заклик до спільного використання!) можна додати, що цефалоспорины без метилтіотетразолового бічного ланцюга (МТТ) або метилтіодіоксотриазинового кільця (МТДТ), як-от цефдінір, безпечні при використанні з алкоголем [55]. Навпаки, вживання алкоголю при лікуванні цефалоспоринами з МТТ (цефоперазон) або МТДТ (цефтріаксон) підвищує ризик дисульфірамоподібної реакції: почервоніння обличчя, нудоти, головного болю, блювання, болю в грудях, запаморочення, пітливість, спраги, нечіткості зору, слабкості, порушення свідомості, гіпотензії [56].

Висновки

Цефалоспорин III покоління для прийому всередину цефдінір можна порівняти з цефподоксимом за активністю щодо пневмококів, він також перевершує його за активністю щодо піогенних стрептококів і золотистих стафілококів (чутливих до оксациліну). Порівняно з цефдініром і цефподоксимом цефіксим виявляє найменшу активність щодо грампозитивних коків.

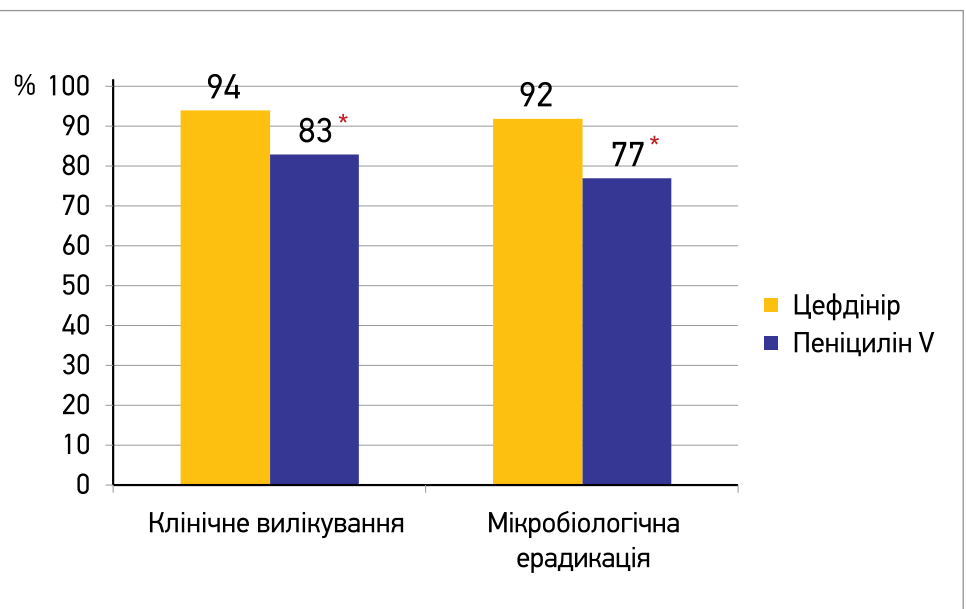


Рис. 7. Клінічна й мікробіологічна ефективність цефдініру та феноксиметилпеніциліну в пацієнтів зі стрептоковим тонзилофарингітом

Примітка: *p=0,0001.

Цефдінір поступається цефіксиму та цефподоксиму за активністю щодо гемофілних паличок, а щодо мораксел він збіговий із цефіксимом й істотно перевершує цефподоксим.

Мікробіологічна активність цефдініру перевершує таку цефураксиму аксетилу щодо золотистих стафілококів (чутливих до метициліну), піогенних стрептококів, гемофілних паличок, мораксел і є збіговою щодо пневмококів (чутливих до пеніциліну).

Показаннями до застосування цефдініру є інфекції верхніх (гострий риносинусит (гайморит), гострий тонзилофарингіт, ГСО) та нижніх дихальних шляхів (загострення ХОЗЛ, позалікарняна пневмонія), а також неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин. У хворих із тяжкими захворюваннями печінки та в осіб з анамнестичними вказівками на алергію

на пеніцилін у разі приєднання зазначених інфекцій цефдінір може розглядатися як препарат вибору. За відсутності «позачергових» показань до застосування цефдініру він використовується як антибіотик, альтернативний препаратом вибору, й застосовується для завершення стартової парентеральної АБТ.

Цефдінір може призначатися в режимі 1 р/добу. Препарат добре переноситься пацієнтами. За смаковою привабливістю він істотно перевершує інші цефалоспорины III покоління для прийому всередину (цефіксим і цефподоксим проксетил), що може мати визначальне значення при виборі антибіотика для ступінчастої терапії в педіатричній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

3-ДІНІР® / 3-DINIR®

ПЕРШИЙ ЦЕФДІНІР НА РИНКУ УКРАЇНИ!




3Дієвий пероральний цефалоспорин III покоління

3Доречний при більшості інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів

3Доступний для українських пацієнтів¹

3-ДІНІР (ремікс), цефалоспорины, цефдінір у перерахунку на одну таблетку – 300 мг. **Лікарська форма**, Таблетки. **Фармакологічна група**, Антибіотичні засоби для системного застосування, інші бета-лактамні антибіотичні засоби. Цефалоспорины третього покоління. Цефдінір. **Код АТХ** J01D D15. **Показання**, Для лікування епіфарингіт, середнього отиту, спондильного запалення, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт, тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. **Спосіб застосування та дози**, Приймають у формі капсул: середньої дози, спондильного запалення та підлітків віком від 13 років. Розомнодібна доза і тривалість лікування інфекцій у дорослих та підлітків описані в таблиці нижче. Збільшити дозу дозу для всіх інфекцій становить 600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів настільки ж ефективне, як і дозування 2 рази на добу. Дозування 1 раз на добу не є ефективним при тяжких та складних інфекціях. Опісля при складній інфекції препарат 3-Дінір слід приймати 2 рази на добу. Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі. **Протипоказання**, Позиціями чутливості до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду 3-Дінір у формі капсул не призначені для лікування дітей віком до 13 років. **Побічні реакції**, Сухість слизової роти, стоматит, кандидоз, біль у животі, нудота, діарея, блювання, запаморочення, головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, запаморочення, пітливість, спраги, нечіткості зору, слабкості, порушення свідомості, гіпотензії. **Термін придатності** 2 роки. **Умова зберігання**, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Виробник**, АТ «Київський завод із фармацевтичної продукції Фазис Фарма Біофарм», Україна, 01032, м. Київ, вул. Савоградська, 10. **ТОВ «АРТЕРІУМ ПТД»**, Україна, 01032, м. Київ, вул. Савоградська, 10. **Категорія відпуску**, За рецептом.

¹Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб в даній терапевтичній групі цефдінір, що є новим для ринку в Україні (http://www.arterium.com.ua/PTD/UA/17823/0101/1732/2019-1732/2024). Інформація надана в своєрідному вигляді, подана інформація вилучена з інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація тривалістю виконана для роз'яснення у відносинах, призначена для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалі, що розміщується на спеціалізованих вебсайтах, конференціях, симпозіумах і міжнародних конгресах. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 28.08.2020 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

