**3-ДІНІР *(cefdinir);*** 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг. **Лікарська форма**. Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамні антибактеріальні засоби. Цефалоспорини третього покоління. Цефдінір. Код АТХ J01D D15. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамами мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. **Загальна добова доза** для всіх інфекцій становить **600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів** настільки ж ефективне, як і дозування **2 рази на добу**. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років. **Побічні реакції.** сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, гранулоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, амілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, схильність до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астенія. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. **Категорія відпуску**. За рецептом. **РП UA/17823/01/01 від 17.12.2019 до 17.12.2024**

**3-ДІНІР *(cefdinir);*** 5 мл суспензії містять цефдініру 250 мг; **Лікарська форма**. Порошок для оральної суспензії **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальний засіб для системного застосування. Цефалоспорини III покоління. Код АТХ J01D D15. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамами мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, гострий бактеріальний середній отит. Для всіх пацієнтів віком від 6 місяців до 12 років разова доза препарату становить 7 мг/кг маси тіла, або 0,14 мл суспензії на 1 кг маси тіла., максимальна добова доза – 600 мг на добу. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам з відомою алергією на антибіотики цефалоспоринового ряду. **Побічні реакції.** Діарея, висип, блювання, кандидоз м'яких тканин, біль в епігастральній ділянці, лейкопенія, вагінальний кандидоз, вагініт, атипові випорожнення, диспепсія, гіперкінезія (підвищена м'язова активність), підвищення рівнів АСТ, макулопапульозний висип, нудота. **Заявник.** ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. **Виробник.** Сенс Лабораторіс Пвт. Лтд. VI/51B, п/с № 2, Кожуванал, Пала, Коттаям – 686 573, Керала, Індія. **Категорія відпуску**. За рецептом. **РП UA/17849/01/01 від 27.12.2019 до 27.12.2024**

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.12.2021 р.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу 3-ДІНІР.

** Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб з діючою речовиною цефдінір, що з'явився для продажу в Україні http://www.drlz.com.ua/

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

ANTIBIOTIC STOP RESISTANCE

# Новий гравець – нові можливості: пероральні цефалоспорини в епоху антибіотикорезистентності

Я.О. Дзюблик

**У листопаді 2021 року у форматі онлайн відбувся IV Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP, час проведення якого збігався з Всесвітнім тижнем поінформованості про антибіотики. Захід об'єднав провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії щодо контролю над розвитком антибіотикорезистентності. У рамках робочої програми конференції провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик представив доповідь, присвячену місцю групи цефалоспоринових антибактеріальних препаратів у лікуванні бактеріальних інфекцій.**

***Ключові слова:*** *цефдінір, цефалоспорини, антибіотикотерапія, алергія на пеніцилін, пероральні антибіотики.*

Іще в 1945 р. італійським професором Джузеппе Бротцу був виділений плісневий гриб *Cephalosporium acremonium*, в якого виявилася здатність пригнічувати розмноження *Salmonella typhi*. Із цього гриба було синтезовано антибіотик (АБ) цефалоспорин С. Він широко застосовується в клінічній практиці і став прародичем класу АБ, відомого як цефалоспорини.

На прикладі представлених нижче клінічних випадків розглянемо проблему вибору антибактеріального препарату залежно від конкретної клінічної ситуації.

### Клінічний випадок 1

**Пацієнт, 67 років**, звернувся за медичною допомогою зі скаргами на задишку під час незначного фізичного навантаження, інтенсивність якої суттєво збільшилась, на підвищення температури тіла до 37,4 °С, кашель із виділенням мокротиння темно-жовтого кольору, відчуття скутості в грудній клітці, пітливість і слабкість. Хворіє 3 дні, після перевтоми і переохолодження на риболовлі. В анамнезі – куріння протягом 30 років (до 2015 року). 2008 року встановлено діагноз – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Натепер для лікування отримує сальметерол/флутиказон у дозах 50/500 мкг по 1 інгаляції двічі на добу; тіотропій у дозі 18 мкг 1 інгаляція 1 р./добу, сальбутамол – за потреби. Перкуторно над легенями коробковий звук. Аускультативно дифузно різко послаблене дихання, розсіяні сухі низькотональні хрипи на видиху. ПЛР тест на SARS-CoV-2 негативний. Рентгенологічно: дифузний пневмосклероз, явища емфіземи, вогнищевих та інфільтративних змін не виявлено. За даними спірометрії (ОФВ$_1$ = 46%, ФЖЄЛ = 87,5%, ОФВ$_1$/ФЖЄЛ = 0,43) пацієнта було віднесено до групи GOLD 2. Таким чином, у пацієнта було встановлено діагноз ХОЗЛ, фаза інфекційного загострення.

### Клінічний випадок 2

**Пацієнт, 33 роки**, індекс маси тіла 31,3 кг/м$^2$, захворів гостро – із підвищенням температури тіла до 39,2 °С, кашлем із виділенням мокротиння коричнево-сірого кольору, болем у правій половині грудної клітки, зі слабкістю і пітливістю. Хворіє 5 днів, застосовував парацетамол, німесулід, вітамін С та інгаляцій із декаметоксином без ефекту. В анамнезі – алергія на пеніцилін, також відомо, що пацієнт отримав курс антихелікобактерної терапії (амоксицилін, кларитроміцин) 2 міс тому з приводу виразки 12-палої кишки. Об'єктивно: АТ 150/90 мм рт. ст.; ЧСС 100/хв; SpO$_2$ 96%. Над легенями аускультативно послаблене везикулярне дихання над правою легенею і крепітація у 3-4-му міжребер'ї по сосковій лінії справа. У загальному аналізі крові незначний лейкоцитоз зі зсувом формули ліворуч і підвищена ШОЕ (45 мм/год). Комп'ютерна томографія підтвердила наявність інфільтрації в правій легені. Був встановлений діагноз – негоспітальна пневмонія (НП) верхньої частки правої легені, нетяжкого перебігу, 2-га клінічна група.

В обох пацієнтів були показання для проведення антибіотикотерапії. Підхожим варіантом лікування цих пацієнтів виявився препарат III покоління цефалоспоринів цефдінір, який нещодавно з'явився на українському фармацевтичному ринку під назвою 3-Дінір.

**Препарат цефалоспоринів III покоління – цефдінір (препарат 3-Дінір виробництва ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна) містить амінотіазольну і вінілову групи. Амінотіазольна група підвищує афінність молекули АБ до пеніцилін-зв'язувального білка бактерій, вінілова група полегшує всмоктування препарату без етерифікації, а тому біодоступність АБ не залежить від прийому їжі. Крім цього перевагою цефдініру є стійкість до більш як 13 основних бета-лактамаз розширеного спектра (табл. 1).**

**Біодоступність** цефдініру становить 16-21% і знижується в разі застосування більших доз препарату і вживання його з жирною їжею.

**Максимальної концентрації в крові** препарат досягає через 2-4 год після прийому.

Цефдінір **не проникає** крізь гематоенцефалічний бар'єр, але може подолати плацентарний бар'єр. Дані щодо виділення в грудне молоко відсутні, тому застосування цефдініру не рекомендовано для жінок, які годують груддю.

Препарат практично **не зазнає метаболізму** і виводиться з організму із сечею переважно в незміненому вигляді (при прийомі 300 мг і 600 мг препарату – відповідно 18,4% і 11,6% прийнятої дози). Період напіввиведення становить 1,7 (±0,6) год, це дає можливість використовувати препарат двічі або один раз на добу, що покращує комплаєнс.

За величиною **мінімальної інгібувальної концентрації (МІК)** цефдінір має хорошу активність щодо *S. pneumoniae*, хоча дещо поступається цефподоксиму, але за ефективністю проти *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* і *Staphylococcus aureus* значуще перевершує інші цефалоспорини (табл. 2). Ба більше, активність цефдініру вища за таку парентеральних цефалоспоринів (табл. 3). Таким чином, препарат має суттєві переваги навіть над парентеральними цефалоспоринами і є активним щодо широкого кола збудників.

**Отже, 3-Дінір можна застосовувати для лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), зокрема негоспітальних (спричинених пневмококом, гемофільною паличкою і *Moraxella catarrhalis*), інфекцій ЛОР-органів (риносинусити, тонзиліти), уражень шкіри і м'яких тканин.**

У терапії інфекційних загострень ХОЗЛ або хронічного бронхіту можна застосовувати препарат у дозі 300 мг 2 р./добу або 600 мг 1 р./добу, у разі пневмонії – у дозі 300 мг 2 р./добу.

Можливе застосування 3-Дініру в педіатричній практиці, є спеціальна форма випуску – порошок для оральної суспензії для дітей. Так, наприклад, американське товариство педіатрів рекомендує цефдінір для лікування середнього отиту як препарат першої лінії в дітей з алергією на пеніцилін.

**Товариство педіатричних інфекційних хвороб і Американське товариство інфекціоністів пропонує застосовувати цефдінір для лікування НП, спричиненої *Haemophilus influenzae*, у дітей з алергією на пеніцилін як препарат другого ряду (Bradley et al., 2011).**

Відомо, що 50% дітей відмовляються приймати препарати, 75% із них – через неприємний смак, а 90% американських педіатрів називають гіркий смак препарату основною причиною відмови дітей від лікування, тож комплаєнс у цій віковій когорті педіатричної популяції варіює від 11 до 93% (Batchelor and Marriott, 2015; Milne and Bruss, 2008). І в цьому плані вибір – за цефдініром, оскільки він має доволі приємний смак на відміну від більшості дитячих форм АБ, зокрема якщо порівнювати з азитроміцином, ко-тримоксазолом, кларитроміцином, ко-амоксиклавом та ін. – смакова привабливість у порядку спадання: цефдінір >цефіксім >азитроміцин >котримоксазол кларитроміцин > амоксицилін/клавулонат > цефподоксим > цефуроксим (Sader and Jones, 2007).

**Отже, дитяча форма 3-Дініру характеризується зручністю дозування, незалежністю від прийому їжі, можливістю однократного застосування, приємними органолептичними властивостями, що в комплексі сприяє кращій прихильності до лікування**

У численних публікаціях підтверджується застосування цефдініру як альтернативи парентеральним цефалоспоринам для лікування ІНДШ, інфекційних уражень шкіри тощо (Anzueto, Bishai and Pottumarthy, 2007; Chatterjee, Moland and Thomson, 2005; Guay, 2002; Sader and Jones, 2007).

**Продовження на стор. 6.**

Таблиця 1. **Протимікробна активність цефдініру**

| Активний | | Неактивний | |
|---|---|---|---|
| **Грампозитивні аероби** | **Грамнегативні аероби** | **Грампозитивні аероби** | **Грамнегативні аероби** |
| *Staphylococcus aureus** (крім MRSA) | *Haemophilus influenzae** | *Enterococcus Staphylococcus species* MRSA | *Pseudomonas Enterobacter species* |
| *Streptococcus pneumoniae* (тільки чутливі до пеніциліну штами) | *Haemophilus parainfluenzae** *Moraxella catarrhalis** | | |

*Примітка. * – у тому числі штами, що продукують бета-лактамази.*

Таблиця 2. **МІК пероральних цефалоспоринів II-III покоління *in vitro* (мкг/мл)**

| Цефалоспорин | *S. pneumoniae* (PSPP) | *S. pyogenes* | *S. aureus* (MSSA) | *H. influenzae* | *M. catarrhalis* |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

Таблиця 3. **Переваги цефдініру над парентеральними цефалоспоринами за МІК (мкг/мл)**

| Цефалоспорини | *S. pneumoniae* (41 штам) | *S. pyogenes* (15 штамів) | *S. aureus* (MSSA; 36 штамів) | *H. influenzae* (бета-лактамаза негативно; 44 штами) | *H. influenzae* (бета-лактамаза позитивно; 22 штами) | *M. catarrhalis* (22 штами) | *K. pneumoniae* (22 штами) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Цефтріаксон | 0,12 | 0,03 | 4,0 | 0,015 | 0,015 | 1,0 | 0,25 |
| Цефтазидим | 1,0 | 0,25 | 16,0 | 0,025 | 0,12 | 0,25 | 1,0 |
| Цефепім | 0,12 | 0,03 | 4,0 | 0,25 | 0,25 | 4,0 | 0,25 |
| Цефдінір | 0,25 | 0,007 | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

# Новий гравець – нові можливості: пероральні цефалоспорини в епоху антибіотикорезистентності

Продовження. Початок на стор. 5.

Таблиця 4. **Вибір АБ в разі загострення ХОЗЛ (Martinez et al., 2006)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Форма загострення ХОЗЛ | Неускладнене загострення ХОЗЛ:<br>• вік ≤65 років;<br>• ОФВ$_1$ ≥50%;<br>• <4 загострень на рік;<br>• без супутніх захворювань | Ускладнене загострення, без ризику інфікування *P. auruginosa*:<br>• вік >65 років;<br>• 30%<ОФВ$_1$<50%<br>• >4 загострень на рік;<br>• супутні захворювання | Ускладнене загострення з ризиком інфікування *P. auruginosa*:<br>• ОФВ$_1$ <30%;<br>• часті курси АБТ;<br>• часті курси ГКС;<br>• бронхоектазії;<br>• необхідність у ШВЛ |
| Збудники | *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, віруси | *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, віруси, представники родини *Enterobacteriaceae* | *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, віруси, *P. aureginosa, A. baumanii*, мультирезистентні представники родини *Enterobacteriaceae* |
| Препарат вибору | Амоксицилін<br>Макролід<br>Доксициклін | Амоксицилін/клавуланат<br>Цефалоспорини III покоління<br>Респіраторні фторхінолони | Фторхінолони та інші АБ з антисиньогнійною активністю |

*Примітки: ОФВ$_1$ – об'єм форсованого видиху за 1-шу с; АБТ – антибіотикотерапія; ГКС – глюкокортикостероїди; ШВЛ – штучна вентиляція легень.*

Таблиця 5. **Антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних умовах**

| Група хворих | Можливий збудник | Препарат вибору | Альтернативний препарат |
|---|---|---|---|
| I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс АБП) | *S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae*, респіраторні віруси | Пероральний прийом: амоксицилін | Пероральний прийом: макролід або доксициклін |
| II група (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс АБП) | *S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, S. aureus, M. catarrhalis*, родина *Enterobacteriaceae*, респіраторні віруси | Пероральний прийом: амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам | Пероральний прийом: фторхінолон III-IV покоління або цефалоспорин III покоління |

*Примітка. АБП – антибактеріальні препарати.*

**За даними дослідження стійкості мікроорганізмів – збудників бактеріальних інфекцій ДШ SOAR, яке проводилося в Україні в період із 2011 до 2018 року, пневмокок має хорошу чутливість до цефдініру (73,3%), те саме стосується й гемофільної палички (100%) (Feshchenko et al., 2016; Torumkuney et al., 2018; Torumkuney et al., 2020).**

Повертаючися до наведених клінічних випадків, пацієнтові із загостренням ХОЗЛ було рекомендовано цефалоспорини як другу лінію лікування (табл. 4); хворий на НП також мав показання для лікування цефалоспоринами, зважаючи на наявність в анамнезі алергії на пеніциліни і попередню антихелікобактерну терапію (табл. 5).

**Отже, перевагами цефдініру (3-Дініру від Артеріум) є можливість його застосування:**

- ✓ **як альтернативи препаратам першої лінії (у тому числі для терапії загострень ХОЗЛ / хронічного бронхіту та пневмонії);**
- ✓ **у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки;**
- ✓ **за наявності алергії на пеніциліни;**
- ✓ **як пероральний компонент ступеневої терапії.**

**А з огляду на важливість прийнятного смаку ліків для педіатричної практики, органолептична привабливість дитячої форми випуску цефдініру (3-Дініру) гарантує прихильність маленьких пацієнтів до лікування.**

## Література


1. Anzueto A., Bishai W.R. & Pottumarthy S. (2007). Role of oral extended-spectrum cephems in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Diagnostic microbiology and infectious disease, 57(Suppl 3), 31-38S. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.003
2. Batchelor H.K. & Marriott J.F. (2015). Formulations for children: problems and solutions. British journal of clinical pharmacology, 79(3), 405-418. https://doi.org/10.1111/bcp.12268
3. Chatterjee A., Moland E.S. & Thomson K.S. (2005). Cefdinir: an oral alternative to parenteral cephems. Diagnostic microbiology and infectious disease, 51(4), 259-264. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.11.015
4. Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T., Bratus E., Dzyublik Y. et al. (2016). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Ukraine. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 71 Suppl 1(Suppl 1), i63-i69. https://doi.org/10.1093/jac/dkw068
5. Guay D.R. (2002). Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. Clinical therapeutics, 24(4), 473-489. https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85125-6
6. Milne C.P. & Bruss J.B. (2008). The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. Clinical therapeutics, 30(11), 2133-2145. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.019
7. Sader H.S. & Jones R.N. (2007). Cefdinir: an oral cephalosporin for the treatment of respiratory tract infections and skin and skin structure infections. Expert review of anti-infective therapy, 5(1), 29-43. https://doi.org/10.1586/14787210.5.1.29
8. Torumkuney D., Bratus E., Yuvko O., Pertseva T. & Morrissey I. (2020). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 75(Suppl 1), i100-i111. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa087
9. Torumkuney D., Pertseva T., Bratus E., Dziublik A. et al. (2018). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 73 (suppl 5), v28-v35. https://doi.org/10.1093/jac/dky069


*Підготувала* ***Христина Ключківська***