

Moderná liečba respiračných ochorení cefalosporínmi 3. generácie

MUDr. Ján Siváček

I. ORL klinika LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Cefalosporíny 3. generácie sa začali používať v klinickej praxi už v priebehu 90. rokov 20. storočia. Na trh prišli ako odpoveď na celosvetovo hrozivo narastajúcu rezistenciu na beta-laktámové antibiotiká. Tvorba penicilináz, beta-laktamáz a cefalosporináz hlavnými respiračnými patogénmi (*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis*) prakticky vyradila z bežného použitia nechránené penicilíny, cefalosporíny 1. a 2. generácie. Tieto patogény spôsobujú v celoeurópskom meradle viac ako 70 – 80 % akútnych respiračných ochorení získaných v bežnej komunite. Účinnosť cefalosporínov 3. generácie je overená aj voči gram-negatívnym enterobaktériám, ktoré sú častými vyvolávateľmi nozokomiálnych infekcií. Na našom trhu sú v súčasnosti dostupné dva cefalosporíny 3. generácie: ceftibutén (Cedax firmy Merck Sharp&Dohme) a cefixim (Suprax firmy Gedeon Richter).

Kľúčové slová: cefalosporíny 3. generácie, ceftibutén, streptokoková angína, zápal stredného ucha, bakteriálna sinusitída, akútna bronchitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy, nozokomiálna infekcia.

Modern therapy of respiratory diseases by third-generation cephalosporines

Third-generation cephalosporines came in clinical praxis in early nineties of the 20-th century. They were answer to worldwide growing up resistance for beta-lactamase antibiotics. Production of penicilinases, beta-lactamases and cefalosporinases by major respiratory pathogens (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*) notable discard shieldless penicilins, and cephalosporines of the 1-st and 2-nd generation. In Europe evoke these pathogens more than 70 – 80% of communal respiratory infections. Effect of third-generation cephalosporines against strains of gram negative enterobacteria, which usually impress nosocomial infections is verified. Today we have in Slovakia two kinds of third-generation cephalosporines – ceftibuten (Cedax by Merck Sharp&Dohme) and cefixim (Suprax by Gedeon Richter).

Key words: third-generation cephalosporines, ceftibuten, streptococcus angina, otitis media, bacterial sinusitis, acute bronchitis, acute exacerbation of chronic bronchitis, nosocomial infection.

Via pract., 2011, 8 (5): 216–219

Úvod

Ceftibutén sa už niekoľko rokov v klinickej praxi dennodenne osvedčuje ako bezpečné antibiotikum dobre účinkujúce na liečbu akútnych infekcií horných, ale aj dolných dýchacích ciest, zápalu stredného ucha, či močového infektu u pacientov od 6 mesiacov až do geriatrického veku. V prípade zlyhania liečby, alergickej reakcie, pri antibiotikami vyvolanej nauzei či hnačkách pacienta je vítanou alternatívou notoricky známych preparátov obsahujúcich amoxicilín-klavulát, cefuroxím, azitromycín, klaritromycín či ofloxacin. Medzi inými antibiotikami vyniká výbornou compliance pacienta (pri bežných infekciách sa podáva 1-krát denne počas piatich dní). Pri liečbe ORL pacientov je známe aktívne vylučovanie antibiotika do efúzií stredoušného zápalu, sekréty prínosových dutín, do spúta.

Hrozivo narastajúca rezistencia mikroorganizmov spôsobená tvorbou beta-laktamáz, cefalosporináz, hlavne gram-negatívnymi baktériami poslednom desaťročí minulého storočia doniesla na trh cefalosporíny 3. generácie. Ceftibutén (Cedax) je jedným z dvoch perorálnych cefalosporínov 3. generácie, ktoré sú dostupné na našom trhu. Používa sa na liečenie

infekcií dýchacích ciest, prínosových dutín, zápalov stredného ucha a močových ciest, pokiaľ sú ich vyvolávateľom bakteriálne kmene citlivé na ceftibutén. Je indikovaný u dospelých a detí od 6 mesiacov veku. Jeho **baktericídny účinok je založený na inhibícii tvorby bunkovej steny baktérií**. Z tohto dôvodu naň nie sú primárne citlivé intracelulárne patogény (mykoplazmy a chlamýdie) (1).

Mikrobiológia

Široké klinické použitie je možné vďaka dobrej účinnosti proti gram-pozitívnym baktériám: *S. pyogenes* a *S. pneumoniae* (okrem kmeňov rezistentných na penicilín), ale aj gram-negatívnym baktériám *H. influenzae*, (beta-laktamáza pozitívne aj beta-laktamáza negatívne kmene), *H. parainfluenzae*. Výhodné je jeho použitie u najmä infekcií spôsobených *M. catarrhalis*, pri ktorých podľa posledných slovenských štúdií až 80 % kmeňov produkuje beta-laktamázy (19).

V liečbe nozokomiálnych infekcií okrem už spomínaných kmeňov (*K. pneumoniae*, *E. coli* a *P. mirabilis*) sú citlivé aj kmene: *Klebsiella* spp. vrátane *K. pneumoniae* a *K. oxytoca*, *Proteus* spp. (vrátane *P. vulgaris* a *P. mirabilis*), *Providencia* spp.,

Enterobacter spp. (vrátane *E. cloacae* a *E. aerogenes*). Dobrá účinnosť in vitro bola potvrdená aj proti ďalším zriedkavejším nozokomiálnym patogénom: *Providencia* spp. (*P. rettgeri*, *P. stuartii*), *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. a *Serratia* spp. Opakovane in vitro aj proti ďalším gram-negatívnym mikroorganizmom: *Brucella* spp., *Neisseria* spp., *Aeromonas hydrophila*.

Ceftibutén je, žiaľ, neaktívny proti stafylokokom, ako aj proti väčšine anaeróbnym baktériám a neúčinný proti enterokokom, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Listeria* a *Flavobacterium*. Inhibíciou tvorby bakteriálnej steny je predurčený k neúčinnosti proti intracelulárnemu patogénom – *mykoplazmám* a *chlamýdiám*.

Terapeutické indikácie

Oficiálnym použitím ceftibuténu je podľa SPC liečba v nasledujúcich indikáciách: infekcie horných dýchacích ciest vrátane týchto špecifických infekcií: faryngitída, tonzilitída a šarlach u dospelých alebo detí, akútna sinusitída u dospelých, zápal stredného ucha u detí. Infekcie dolných dýchacích ciest u dospelých vrátane akútnej bronchitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy a akútneho zápalu pľúc

u pacientov, ktorí majú primárnu infekciu získanú v komunite. Infekcie močových ciest u komplikovaných aj nekomplikovaných infekcií.

Klinické údaje

V liečbe **akútnej streptokokovej angíny** (betahemolytický streptokok zo skupiny B) sa ceftibutén používa v dávke 400 mg 1-krát denne (u detí 9 mg/kg/deň 1-krát denne). V porovnávacjej multicentrickej štúdii s 2 000 deťmi bol ceftibutén pri liečbe akútnej streptokokovej tonzilitídy rovnako účinný ako fenoxymetylpencilín v štandardnej dávke 50 000 IU/kg/deň rozdelený do 3 denných dávok. U pacientov liečených ceftibuténom bol však štatisticky signifikantne rýchlejší ústup klinických príznakov. Eradikácia *S. pyogenes* 7 – 8 týždňov po ukončení liečby bola u oboch liekov rovnaká (2). Meta-analýza klinických štúdií, v ktorých bola porovnávaná účinnosť beta-laktamázo stabilných cefalosporínov oproti penicilínu, ukázala lepšiu klinickú a mikrobiologickú efektívnosť liečby cefalosporínmi. Pričom liečba cefalosporínmi mala vyššiu compliance pacienta pre nižší výskyt recidív v nasledujúcich 12 mesiacoch, kratšie trvanie liečby a celkovo nižšie náklady na liečbu (3).

Pri liečbe **stredoušného zápalu** beta-laktamovými antibiotikami sa dajú dosiahnuť len pomerne nízke hladiny liečiva v stredoušnej tekutine na rozdiel od liečby cefalosporínmi a makrolidmi. V porovnávacjej štúdii bola dokázaná výrazne vyššia hladina ceftibuténu voči hladine cefixímu ako aj voči hladine azitromycínu. Štyri hodiny po podaní bola hladina ceftibuténu 8,4 mg/l, hladina cefixímu bola iba 1,2 mg/l (4). Pri stredoušnom zápale u detských pacientov spôsobenom *H. influenzae* bola dokázaná 99,1 % účinnosť liečby ceftibuténom, čo prevyšuje účinnosť liečby cefuroxim-axetilom, cefprozilom aj amoxicilín-klavulanátom (5). V liečbe stredoušného zápalu u detských pacientov sa na základe štúdií odporúča 10-dňová liečba (pri 5-dňovej liečbe bola rekurencia infekcie na 12. deň od začiatku liečby 21,4 %, na rozdiel od 4,5 % pri desaťdňovej liečbe) (6).

Zaujímavé výsledky priniesli štúdie porovnávajúce antibiotickú liečbu **akútnej bakteriálnej sinusitídy**. Liečba ceftibuténom bola temer rovnako účinná ako cefuroxim-axetilom (86 % v porovnaní s 88 % účinnosťou cefuroxim-axetilu) (7). Zhodne nebol rozdiel medzi pacientmi liečenými ceftibuténom a amoxicilín-klavulanátom (87 % vs. 88 %). Avšak liečba amoxicilín-klavulanátom mala vyšší výskyt celkových vedľajších reakcií (8). Pri liečbe zápalov prínosových dutín treba upozorniť aj

na aktívne vylučovanie ceftibuténu do sekrétu nosa a prínosových dutín.

Liečba zápalov dolných dýchacích ciest ceftibuténom bola sledovaná pri liečbe **akútnej bronchitídy** aj **akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy**. Ceftibutén bol porovnávaný s viacerými antibiotikami v šiestich porovnávacích kontrolovaných štúdiách. V troch s amoxicilín-klavulanátom, v dvoch s cefaklorom a v jednej s klaritromycínom. Rovnako ako pri liečbe bakteriálnej sinusitídy v žiadnej z nich neboli zistené rozdiely v klinickej a mikrobiologickej účinnosti, navyše pacienti liečení ceftibuténom mali počas liečby menej vedľajších reakcií (9). S podobnými výsledkami prišli autori ďalšej klinickej štúdie pri porovnávaní ceftibuténu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy s klaritromycínom, azitromycínom a ofloxacinom (10, 11).

Liečba ceftibuténom nie je zameraná len na liečbu „divými kmeňmi“ mikroorganizmov získanými v komunite, ale aj **nozokomiálnych infekcií**. Vynikajúca účinnosť voči betalaktamázou produkujúcim kmeňom *K. pneumoniae* bola potvrdená v štúdii porovnávajúcej účinnosť 15 perorálnych beta-laktamových antibiotík. Ceftibutén bol výrazne účinnejší ako všetky ostatné porovnávané antibiotiká (12). Zhodné výsledky boli potvrdené štúdiami aj s beta-laktamázou produkujúcimi kmeňmi *E. coli* a *P. Mirabilis* (13).

Navyše ceftibuténom môžeme výhodne pokračovať v sekvenčnej „follow on“ perorálnej terapii po nemocničnej parenterálnej liečbe cefalosporínmi 3. generácie.

Farmakokinetika a farmakodynamika

Ceftibutén sa len slabšie viaže na proteíny v plazme (62 % až 64 %) a nie je metabolizovaný v pečeni na rozdiel od tzv. „prodrug cefalosporov“ (ako napríklad cefuroxim-axetil). Preto má vynikajúcu biologickú dostupnosť. Po perorálnom podaní sa vstrebáva viac ako 90 % podanej dávky. Najvyššiu hladinu (Tmax) dosahuje za zhruba 1,8 hodiny po podaní (14). Pri podávaní dvakrát denne dosiahne koncentrácia ceftibuténu v plazme ustálený stav pri piatej dávke a po viacnásobnom podaní nenastáva ďalšia badateľná kumulácia liečiva (14).

Maximálna hladina v zápalovom tkanive (pluzgieri) bola v priemere 9,2 mg/l, približne 3,7 hodiny po podaní ceftibuténu. Penetrácia ceftibuténu do zápalového exsudátu bola 113 %, (cefuroxim-axetil dosahuje iba 92 %) (14). Ceftibutén významne prechádza do sekrétov: dosahuje

v nosovom sekréte 46 %, v tracheálnom sekréte 20 %, v bronchiálnom sekréte 24 % a v pľúcach 40 % z koncentrácií v plazme (15).

Farmakokinetika ceftibuténu sa významne nemení pri poruchách pečene. Redukcia dávkovania je potrebná iba u pacientov s ochoreniami obličiek s poklesom hodnoty klírens kreatinínu pod 50 ml/min. Dávku 400 mg je možné podávať každých 48 hodín pacientom s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min a každých 96 hodín (každé štyri dni) pri poklese klírens kreatinínu na 5 – 29 ml/min. U hemodialyzovaných pacientov podávame ceftibutén v dávke 400 mg po ukončení hemodialýzy (16).

Bezpečnosť

Pri ceftibuténe neboli dokázané žiadne teratogénne, mutagénne ani karcinogénne účinky. Americká agentúra kontroly liečiv FDA ho zaraďuje do kategórie B podľa bezpečnosti v tehotenstve (17). U dojčiacich matiek po perorálnom podaní 200 mg ceftibuténu bola jeho hladina v materskom mlieku počas 24 hodín trvalo nižšia ako 1 mg/l, preto možno zväziť podávanie dojčiacim ženám (18).

Počas klinických skúšok bola medzi nežiaducimi účinkami ceftibuténu približne u 3 % pacientov pozorovaná nauzea, hnačka a bolesť hlavy. Incidencia ostatných nežiaducich účinkov neprekračuje incidenciu pri iných liečivách zo skupiny betalaktamových antibiotík. Pri náhodnom predávkovaní ceftibuténom neboli pozorované žiadne príznaky toxicity. V prípade potreby je možné významnú časť odstrániť z obehu hemodialýzou.

Záver

Odsúdený na klinické úspechy – to je rozsudok otorinolaryngológa nad ceftibuténom. Hlavné pre jeho baktericídny účinok, jeho vysokú stabilitu voči beta-laktamázam gram-negatívnych baktérií a stabilne dobrý účinok proti streptokokom (*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*). Bez ťažkostí pokryje svojím spektrom účinku „fantastickú štvorku“ hlavných respiračných patogénov (*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. Catarrhalis*). Má vynikajúcu účinnosť voči širokej palete gram-negatívnych baktérií, ktoré sú notoricky známymi vyvolávateľmi nozokomiálnych infekcií.

Nezanedbateľným faktom je aj výborná compliance pacienta vyplývajúca z pohodlného dávkovania: **U dospelých pacientov podávame ceftibutén v dávke 400 mg 1-krát denne, u detských v dávke 9 mg/kg/deň 1-krát denne.** Len v liečbe stredoušného zápalu sa odpo-

rúča 10-dňové podávanie pre riziko rekurencie infekcie. Oproti iným antibiotikám má štúdiami opakovane podložené nižšie riziko celkových vedľajších reakcií liečby. Veľmi pozitívne sa dá hodnotiť aj vzhľadom na sekvenčnú „follow on“ perorálnu terapiu u pacientov pokračujúcich po nemocničnej parenterálnej liečbe.

Literatúra

1. Wise R, Andrews JM, Ashby JP, Thornber D. Ceftibuten: in vitro activity against respiratory pathogens – beta-lactamase stability and mechanism of action. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 209–213.
2. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Five days ceftibuten versus 10 days penicillin in the treatment of 2099 patients with A-streptococcal tonsillopharyngitis. *Fortschr Med Orig* 2001; 119(Suppl 2): 63–70.
3. Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866–882.
4. Scaglione F, Demartini G, Dugnani S, Arcidiacono MM, Pintucci JP, Frascini F. Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics: comparison between ceftibuten, cefixime and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 267–271.

5. Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 391–397.
6. Roos K, Larsson P. Efficacy of ceftibuten in 5 versus 10 days treatment of recurrent acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 55: 109–115.
7. Otvagin IV, Kamanin EI, Strachunskii LS, Kozlov SN. Comparative clinical efficacy and tolerance of cefuroxime axetil (Zinnat) and ceftibuten (Cedax) in patients with acute sinusitis. *Vestn Otorinolaringol* 2001; 5: 29–32.
8. De Abate CA, Perrotta RJ, Dennington ML, Ziering RM. The efficacy and safety of once-daily ceftibuten compared with co-amoxiclav in the treatment of acute bacterial sinusitis. *J Chemother* 1992; 4: 358–363.
9. Aubier MA. Comparison of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1997; 43: 297–302.
10. Ziering W, McElvaine P. Randomized comparison of once-daily ceftibuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1998; 26: 72–79.
11. Novotný R, Jarčuška P, Liptáková A. Porovnanie azitromycínu, ceftibutenu a ofloxacinu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy u geriatrických pacientov. *Lekársky obzor* 2005; 54: 91–95.
12. Kitzis MD, Liassine N, Ferré B, Gutmann L, Acar JF, Goldstein F. In vitro activities of 15 oral beta-lactams against *Klebsiella*

- pneumoniae* harboring new extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1783–1786.
13. Bedenic B, Topic M, Budimir A, Bubonja M. Urinary Bactericidal Activity of Oral Antibiotics against Common Urinary Tract Pathogens in an ex vivo Model. *Chemotherapy* 2006; 52: 293–297.
 14. Wise R, Nye K, O'Neill P, Wostenholme M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftibuten. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1053–1055.
 15. Andrews JM, Wise R, Baldwin DR, Honeybourne D. Concentrations of ceftibuten in plasma and the respiratory tract following a single 400 mg oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 1995; 5: 141–144.
 16. Barr WH, Lin CC, Radwanski E. The pharmacokinetics of ceftibuten in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 93–100.
 17. <http://www.drugs.com/pregnancy/ceftibuten.html>
 18. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–789.
 19. www.mediforum.sk/pdf/ATB_liecba01.pdf

MUDr. Ján Siváček

I. ORL klinika LF UK, SZU a UNB, Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
jan.sivacek@post.cz

Zeman Miroslav, Krška Zdeněk a kolektiv: Chirurgická propedeutika

Tretí, doplnené a přepracované vydání

Zcela přepracované a doplnené vydání známé publikace osvědčených autorů 1. chirurgické kliniky LF UK a VFN, která se v předchozích vydáních stala skutečným pojmem a bestsellerem. Svým obsahem přináší to, co bývá v učebnicích shrnuto pod pojmem OBECNÁ CHIRURGIE (symptomatologie chirurgických onemocnění, základy první předlékařské i lékařské pomoci, pravidla aseptiky a antiseptiky, základy místního a celkového znecitlivění atd.). Je cílena jako učebnice, ale stává se nepostradatelnou pro každého chirurga.

Grada, ISBN 978-80-247-3770-6, kat. číslo 1580, 512 s.



Vondráček Lubomír, Wirthová Vlasta, Pavlicová Jindra: Základy praktické terminologie pro sestry

Příručka pro výuku a praxi

Jednotná terminologie je základním předpokladem komunikace a bezproblémového kontaktu všech pracovníků poskytujících péči. Terminologická příručka pro výuku a praxi přináší sjednocení hlavních pojmů používaných v péči o nemocného v širší, kterou sestry v praxi ocení. Neméně důležitý je také způsob záznamů do ošetřovatelské dokumentace a využití odborné terminologie při edukaci pacienta a jeho doprovodu.

Grada, ISBN 978-80-247-3697-6, kat. číslo 2455, 136 s.



Šamánková Marie a kolektiv: Lidské potřeby ve zdraví a nemoci aplikované v ošetřovatelském procesu

Publikace zpracovává téma lidských potřeb ve zdraví a v nemoci, snaží se o propojení teoretických poznatků z této oblasti s jejich využitím v ošetřovatelském procesu. Zabývá se vybranými teoriemi potřeb, pojetím potřeb ve zdraví, v krizi i v nemoci. Blíže se zaměřuje na potřeby nemocných v intenzivní péči, při náhlém pohybovém poškození nebo somaticky vážně nemocných dětí. Neopomíná ani problematiku potřeb rodinných příslušníků nemocných. Kniha je určena pro studenty i poskytovatele ošetřovatelské péče.

Grada, ISBN 978-80-247-3223-7, kat. číslo 2423, 136 s.

