

Ceftibutén v klinickej praxi

doc. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.¹, MUDr. Katarína Cáríková¹, MUDr. Monika Jarčušková²

¹ Klinika infektológie a cestovnej medicíny UN L. Pasteura a LF UPJŠ v Košiciach

² I. klinika detí a dorastu DFN a LF UPJŠ v Košiciach

Ceftibutén je perorálny cefalosporín tretej generácie s vysokou stabilitou voči beta-laktamázam, predovšetkým gram-negatívnym baktériám. Ceftibutén je vynikajúco účinný proti kmeňom gram-negatívnych mikroorganizmov, ktoré spôsobujú najčastejšie respiračné infekcie získané v komunite i proti gram-negatívnym enterobaktériám, ktoré spôsobujú uroinfekcie a často sú i patogénmi nozokomiálnych infekcií. Z gram-pozitívnych mikroorganizmov je ceftibutén účinný proti streptokokom. Je vysoko stabilný proti plazmidmi sprostredkovaným penicilinázam a cefalosporinázam. Ceftibutén má vynikajúcu biologickú dostupnosť, plocha krivky, ktorú dosahuje ceftibutén nad MIC (Area under curve – AUC) je približne 64 mg.h/l, čo predikuje jeho klinickú účinnosť v liečbe infekcií horných dýchacích ciest, dolných dýchacích ciest a uroinfekcií. V článku sú uvedené údaje o veľmi dobrej klinickej účinnosti ceftibuténu v liečbe akútnej tonzilitídy, zápalu stredného ucha u detí, sinusitídy u dospelých, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy a komunitnej bronchopneumónie, kde ho možno použiť i ako súčasť kombinovanej liečby u pacientov z rizikových skupín. Indikovaný je i v liečbe komplikovaných a nekomplikovaných uroinfekcií. Zvlášť výhodné je jeho použitie tam, kde nemožno indikovať fluorované chinolóny, predovšetkým u detí do 15 rokov a u žien, u ktorých nemožno vylúčiť graviditu. Ceftibutén môžeme s úspechom použiť i v sekvenčnej liečbe respiračných infekcií a uroinfekcií. Liečba ceftibuténom je spojená s nízkou frekvenciou výskytu vedľajších príhod počas liečby – najčastejšími nežiaducimi účinkami sú hnačky a nauzea.

Kľúčové slová: ceftibutén, beta-laktamázy, respiračné infekcie, uroinfekcie, bezpečnosť.

Ceftibuten in clinic praxis

Ceftibuten is an oral cephalosporin of the third generation with high stability against beta-lactamases, especially those of gram-negative bacteria. Ceftibuten is exceptionally effective against strains of gram-negative microorganisms that cause most respiratory infections acquired in the community as well as against gram-negative enterobacteria that cause urinary tract infections and are often the pathogens of nosocomial infections. Regarding the group of gram-positive microorganisms, ceftibuten is effective against streptococci. It is highly stable against penicillinase and cephalosporinases mediated by plasmids. Ceftibuten has excellent bioavailability, area curve, which reaches over MIC (area under curve – AUC) is about 64 mg.h / l, which predicts its clinical efficacy in the treatment of upper respiratory tract infections, lower respiratory tract and urinary tract infections. The article presents data on very good clinical efficacy of ceftibuten in the treatment of acute tonsillitis, otitis media in children, sinusitis in adults, acute exacerbation of chronic bronchitis and bronchopneumonia acquired in community, where it can be used also as part of combination therapy in patients belonging to the risk groups. It is also indicated for the treatment of complicated and uncomplicated urinary tract infections. Particularly advantageous is its use in cases where could not be indicated fluorinated quinolones, especially in children under 15 years and women in whom pregnancy can not be excluded. Ceftibuten can be successfully used also in a sequential treatment of respiratory infections and urinary tract infections. Therapy with ceftibuten is associated with low frequency of side events – the most common side effects are diarrhea and nausea.

Keywords: ceftibutén, beta-lactamases, respiratory infections, urinary tract infection, safety.

Via pract., 2011, 8 (1): 21–27

Úvod

Začiatkom 90-tych rokov minulého storočia sa začali v klinickej praxi v USA a neskôr i v Európe používať perorálne cefalosporíny 3. generácie. Dôvodom ich zavedenia na trh bola tvorba beta-laktamáz, predovšetkým gram-negatívnymi enterobaktériami, proti ktorým boli cefalosporíny 1. a 2. generácie málo stabilné, ako i zvýšenie počtu pacientov, ktorí potrebovali takzvanú sekvenčnú („switch“ alebo „follow on“) terapiu, t.j. začali liečbu v nemocnici parenterálnymi 3. generačnými cefalosporínmi a v liečbe potom ambulantne pokračovali perorálnymi 3. generačnými cefalosporínmi. Do praxe boli postupne uvedené štyri cefalosporíny 3. generácie – ceftibutén (Cedax, firmy Schering Plough – v súčasnosti Merck

Sharp&Dohme), cefixím (Suprax – u nás marketovaný firmou Gedeon Richter), cefetamet-pivoxyl (Globocef firmy Roche) a cefpodoxim – proxetil (Orelox firmy Roussel Uclaf, teraz Sanofi). V súčasnosti sa v klinickej praxi u nás užívajú už iba ceftibutén a cefixím.

Ceftibutén je **perorálny cefalosporín 3. generácie**. Podobne ako u ostatných beta-laktamových antibiotík jeho účinok spočíva v inhibícii bunkovej steny citlivých baktérií. Viaz sa na penicilín-viažúce proteíny, predovšetkým typu PBP-3 (Penicillin Binding Proteins typu 3). Ceftibutén je primárne **baktericídne antibiotikum s vysokou stabilitou voči beta-laktamázam**, predovšetkým gram-negatívnych baktérií (1, 2). Minimálne baktericídne hladiny (MBC) sú

maximálne iba 2 – 4-krát vyššie ako minimálne inhibičné hladiny (MIC).

Mikrobiológia – účinnosť ceftibuténu proti najčastejším vyvolávateľom infekcií a stabilita voči beta-laktamázam

Ceftibutén je *in vitro* dobre účinný voči gram-negatívnym ale i niektorým gram-pozitívnym mikroorganizmom (2, 3, 4).

Z **gram-pozitívnych mikroorganizmov** je ceftibutén účinný proti *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus pneumoniae* (okrem kmeňov rezistentných na penicilín). *In vitro* bola potvrdená dobrá účinnosť i proti streptokokom zo skupiny C a G.

Ceftibutén je vynikajúco účinný proti kmeňom **gram-negatívnych mikroorganizmov**, ktoré spôsobujú najčastejšie **respiračné infekcie** získané v komunite a v zariadeniach so spoločným ubytovaním väčšieho množstva ľudí, ako sú stanice opatrovateľskej starostlivosti, domovy dôchodcov a detské domovy: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Haemophilus parainfluenzae* (beta-laktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Moraxella catarrhalis* (viac ako 80% kmeňov v podmienkach SR produkuje beta-laktamázy).

Vynikajúca účinnosť ceftibuténu bola potvrdená i proti **gram-negatívnym enterobaktériám**, ktoré spôsobujú **uroinfekcie** a často sú i patogénmi **nozokomiálnych infekcií**: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (vrátane *K. pneumoniae* a *K. oxytoca*), *Proteus spp.* (vrátane *P. vulgaris* a *Proteus mirabilis*), *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.* (vrátane *E. cloacae* a *E. aerogenes*). *In vitro* bola potvrdená dobrá účinnosť i proti *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* a *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.* a *Serratia spp.*, ktoré nemajú nadprodukciiu chromozomálnych cefalosporínov.

Ceftibutén je účinný i proti gram-negatívnym enterobaktériám, ktoré sú primárne patogénmi gastrointestinálnych infekcií: *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* a *Yersinia enterocolitica*.

In vitro bola potvrdená dobrá účinnosť ceftibuténu proti *Brucella spp.*, *Neisseria spp.*, *Aeromonas hydrophila* a ďalším gram-negatívnym mikroorganizmom.

Ceftibutén je veľmi málo účinný proti stafylokokom a väčšine anaeróbných mikroorganizmov vrátane väčšiny druhov *Bacteriodes spp.* Ceftibutén je neúčinný proti enterokokom, acinetobakterom, pseudomonádám, listériám a flavobakterom. Taktiež je ceftibutén primárne neúčinný proti mikroorganizmom, ktoré nevytvárajú bunkovú stenu, ako napr. mykoplazmy a chlamýdie.

Ceftibutén je vysoko stabilný proti plazmidmi sprostredkovaným penicilínázam a cefalosporínázam. Nie je však stabilný proti niektorým cefalosporínázam, ktoré sú prenášané chromozómami, ako sú napríklad v mikroorganizmoch: *Citrobacter spp.* a *Enterobacter spp.* Pri porovnaní s ostatnými beta-laktámovými antibiotikami, ktoré sa užívajú v ambulantnej praxi – aminopenicilínmi a beta-laktamázostabilnými cefalosporínmi 2. generácie bol ceftibutén stabilnejší voči niektorým beta-laktamázam – PP 9, SHV-1, TEM-1, K-1 a BRO-1 (4). Veľkou výhodou ceftibuténu je minimálny vplyv veľkosti inokula v sére na MIC a MBC (4). Vysoká stabilita voči beta-laktamázam zabezpečuje jeho vynikajúcu mikrobiologickú

efektivitu – v porovnaní účinnosti 15 perorálnych beta-laktámových antibiotík proti kmeňom *Klebsiella pneumoniae*, ktoré produkujú beta-laktamázy, bol ceftibutén výrazne účinnejší ako všetky porovnávané antibiotiká (5). Ceftibutén si zachováva vysokú efektivitu proti kmeňom *E. coli* a *P. mirabilis*, ktoré produkujú širokospektrálne beta-laktamázy aj v súčasnosti (6).

Farmakokinetika a farmakodynamika ceftibuténu

Ceftibutén má na rozdiel od cefalosporínov, ktoré sú tzv. „prodrug cefalosporíny“ (napr. cefuroxim – axetil), **vynikajúcu biologickú dostupnosť**. Po perorálnom podaní sa vstrebe viac ako 90% podanej dávky. Najvyššiu hladinu (T_{max}) dosahuje za zhruba 1,8 hodiny po podaní, pričom po podaní 200 mg ceftibuténu je najvyššia hladina v plazme v priemere 10,9 mg/l (7). Po podaní 400 mg ceftibuténu prekračuje maximálna hladina v plazme 17 mg/l. Maximálna hladina v inflamovanom tkanive (pľuzgieri – blistri) bola v priemere 9,2 mg/l, približne 3,7 hodiny po podaní ceftibuténu. Eliminačný počas ceftibuténu v plazme ($T_{1/2}$) je približne 2,5 hodiny. Plocha krivky, ktorú dosahuje ceftibutén nad MIC (AUC – Area under curve), je približne 64 mg.h/l. Penetrácia ceftibuténu do zápalového exsudátu bola 113%, čo je viac ako u cefuroxim-axetilu, u ktorého bola penetrácia do zápalového exsudátu iba 92% (7).

Ceftibutén sa len slabou (62% až 64%) viaže na proteíny v plazme a nie je metabolizovaný. U mladých dospelých dobrovoľníkov dosiahla koncentrácia ceftibuténu v plazme pri podávaní lieku dvakrát denne ustálený stav pri piatej dávke. Po viacnásobnom podaní nenastala žiadna badateľná kumulácia liečiva (2, 7).

Koncentrácia ceftibuténu v pľúcach bola približne 40% koncentrácie v plazme. Približné koncentrácie boli (v % koncentrácie v plazme): v nosovom sekréte 46%, v tracheálnom sekréte 20%, v bronchiálnom sekréte 24%, v bronchiálnej alveolárnej laváži 6% a v jej bunecných zhlukoch 81% (2, 8). Hladina ceftibuténu v intersticiálnej tekutine pľúc (ELF – Epithelium line fluid) bola približne 32% z hladiny v plazme (8).

Farmakokinetika ceftibuténu sa významne nemení pri súčasnej chronickej aktívnej hepatitíde, cirhóze pečene, alkoholikom poškodení

Tabuľka 1. Úprava dávkovania ceftibuténu u dospelých pacientov s renálnou dysfunkciou.

Klírens kreatinínu	≥ 50 ml/min	30 – 49 ml/min	5 – 29 ml/min
Dávka ceftibuténu za 24 hodín	400 mg	200 mg	100 mg

pečene alebo iných poruchách pečene spojených s hepatocelulárnou nekrózou.

Farmakokinetika ceftibuténu nie je ovplyvnená dostatočne na to, aby bola potrebná úprava dávkovania, pokiaľ hodnoty klírensu kreatinínu nie sú nižšie ako 50 ml/min (10). U pacientov s klírensom kreatinínu, ktorý je nižší ako 50 ml/min, je potrebná úprava dávkovania tak, ako je to uvedené v tabuľke 1.

Ceftibutén v dávke 400 mg je možné podávať každých 48 hodín (každé dva dni) pacientom s klírensom kreatinínu 30 – 49 ml/min a každých 96 hodín (každé štyri dni), ak klírens kreatinínu je 5 – 29 ml/min. U hemodialyzovaných pacientov podávame ceftibutén v dávke 400 mg po ukončení hemodialýzy (10).

U ceftibuténu neboli dokázané žiadne teratogénne, mutagénne ani karcinogénne účinky, FDA ho podľa bezpečnosti v tehotenstve zaradzuje do kategórie B (9). Po perorálnom podaní 200 mg ceftibuténu bola jeho hladina v materskom mlieku počas 24 hodín vždy nižšia ako 1 mg/l, preto možno predpokladať bezproblémové podávanie ceftibuténu u dojčiacich žien (11).

U dospelých pacientov podávame ceftibutén v dávke 400 mg 1-krát denne, u detí v dávke 9 mg/kg/deň 1-krát denne.

Klinické indikácie ceftibuténu

Ceftibutén v súčasnosti používame na liečbu nasledujúcich infekcií:

- **infekcie horných dýchacích ciest**: faryngitída, tonzilitída a šarlach u dospelých a/alebo u detí, akútna sinusitída u dospelých, zápal stredného ucha u detí;
- **infekcie dolných dýchacích ciest** u dospelých, vrátane epizód akútnej baktériovej bronchitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy a akútneho zápalu pľúc, u pacientov s predpokladom, že sú vhodní na perorálnu liečbu, t.j. ak majú primárnu infekciu získanú v komunite;
- **infekcie močových ciest u dospelých a detí** – komplikované i nekomplikované.

Ceftibutén v liečbe infekcií horných dýchacích ciest

Ceftibutén bol s úspechom použitý v liečbe **akútnej tonzilitídy**, ktorá bola spôsobená *S. pyogenes* (v minulosti betahemolytický streptokok zo skupiny B), v dávke 400 mg 1-krát denne (u detí 9 mg/kg/deň 1-krát denne). V porovnávej multicentrickej štúdiu, v ktorej bolo zahrnutých takmer 2 000 detí, bol ceftibutén v liečbe akútnej tonzilitídy v dávke 9 mg/kg/

deň 1-krát denne po dobu 5 dní rovnako účinný ako fenoxymetylpenicilín v štandardnom dávkovaní 50 000 medzinárodných jednotiek/kg/deň rozdelený do 3 denných dávok. Sedem až 9 dní po ukončení liečby bola klinická efektívnosť liečby ceftibuténom 86,9% a penicilínom 88,6%. U pacientov, ktorí boli liečení ceftibuténom, však bol pozorovaný štatisticky významne rýchlejší ústup klinických príznakov ako u pacientov liečených penicilínom. Eradikácia *S. pyogenes* 7 – 8 týždňov po ukončení liečby bola v oboch ramenách rovnaká (12). Meta-analýza klinických štúdií, v ktorých bola porovnávaná klinická a mikrobiologická efektívnosť beta-laktamázostabilných cefalosporínov oproti penicilínu ukázala priaznivejšiu klinickú a mikrobiologickú efektívnosť liečby cefalosporínmi (13). Liečba cefalosporínmi je spojená aj s vyššou compliance pri kratšom trvaní liečby, nižším výskytom recidív v nasledujúcich 12 mesiacoch a s nižšími celkovými nákladmi.

Ďalšou indikáciou pre použitie ceftibuténu je **otitis media**. Hladina **ceftibuténu v stredo-ušnej tekutine**, kde zvyčajne beta-laktamové antibiotiká dosahujú pomerne nízke hladiny, **bola výrazne vyššia ako hladina cefixímu** i ako hladina azitromycínu. Štyri hodiny po podaní bola hladina ceftibuténu 8,4 mg/l, pričom hladina cefixímu bola iba 1,2 mg/l (14). Podľa farmakokineticko-farmakodynamického modelu bola účinnosť ceftibuténu na otitis media spôsobenej *H. influenzae* 99,1% , čo je viac ako u cefuroxim-axetilu, cefprozilu a amoxicilínu (15). Desatťdňová liečba zápalu stredného ucha v detskom veku bola efektívnejšia ako 5-dňová. Klinická rekurencia infekcie v 12. deň od začiatku liečby bola štatisticky významne vyššia u pacientov, ktorí užívali ceftibutén po dobu 5 dní (21,4%) ako u pacientov, ktorí užívali ceftibutén 10 dní – 4,5% (16). Ceftibutén bol rovnako efektívny v liečbe otitis media ako amoxicilín. Rovnaká bola nielen klinická účinnosť ale i počet pacientov, ktorí po 14-dňovej liečbe nemali zaznamenanú efúziu v strednom uchu (17). Rozdiel v klinickej a mikrobiologickej účinnosti liečby nebol zaznamenaný ani medzi ceftibuténom a amoxicilínklavulanátom (18). Takisto neboli zistené štatisticky významné rozdiely v liečbe otitis media medzi ceftibuténom a cefaklómom (19).

V **liečbe akútnej bakteriovej sinusitídy** bol ceftibutén rovnako účinný ako cefuroxim-axetil (20). V ďalšej štúdii mali pacienti, ktorí mali akútnu sinusitídu liečenú ceftibuténom, rovnakú efektívnosť liečby ako pacienti, ktorí mali akútnu sinusitídu liečenú amoxicilínklavulanátom (87%

vs. 88%). Pacienti, ktorí boli liečení amoxicilínklavulanátom, však mali vyšší výskyt celkových i závažných vedľajších príhod počas liečby (21).

Ceftibutén v liečbe infekcií dolných dýchacích ciest

V liečbe **akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy** bol ceftibutén porovnávaný s viacerými antibiotikami v šiestich porovnávacích kontrolovaných štúdiách. V troch štúdiách bol ceftibutén porovnávaný s amoxicilínklavulanátom, v dvoch s cefaklómom a v jednej s klaritromycínom. Ani v jednej z troch štúdií neboli zistené rozdiely v klinickej a mikrobiologickej

účinnosti medzi ceftibuténom a amoxicilínklavulanátom. Pacienti liečení ceftibuténom mali nižší výskyt vedľajších príhod počas liečby (22). V dvoch porovnávacích štúdiách neboli zistené rozdiely medzi ceftibuténom a cefaklómom, v ďalšej klinickej štúdii bola klinická efektívnosť ceftibuténu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy rovnaká ako pri klaritromycíne (23). Pomerne rozsiahle sú i skúsenosti s liečbou akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy na Slovensku (24). Novotný a spol. porovnávali klinickú, mikrobiologickú efektívnosť a bezpečnosť ceftibuténu, azitromycínu a ofloxacinu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy.

Tabuľka 2. Základná charakteristika súboru pacientov s akútnou exacerbáciou chronickej bronchitídy a výsledkov ich liečby (podľa Novotného, 2000).

	Azitromycín	Ceftibutén	Ofloxacín
Vek (roky)	71,69 ± 5,13	72,34 ± 7,48	71,63 ± 5,78
Pohlavie (muži/ženy)	14 / 15	21 / 8	14 / 16
Dĺžka choroby pred liečbou (dni)	5,11 ± 3,34	6,10 ± 4,34	6,66 ± 2,80
Počet rizikových faktorov	2,69 ± 1,12	2,21 ± 1,00	1,90 ± 0,98
Pokles leukocytov	- 2,1 ± 3,82	- 0,08 ± 3,55	- 0,23 ± 2,57
Klinická účinnosť – 5. deň (celkový počet/vyliečenie + zlepšenie)	29 / 14	25 / 18	30 / 19
Klinická účinnosť – 10. deň (celkový počet/vyliečenie + zlepšenie)	29 / 25	29 / 25	30 / 26

Tabuľka 3. Porovnanie efektívnosti liečby akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy ceftibuténom a azitromycínom (podľa Novotného, 2000).

	Azitromycín	Ceftibutén	Štatistická metóda	p
Vek (roky)	71,69 ± 5,13	72,34 ± 7,48	T test	0,704
Pohlavie (muži/ženy)	14 / 15	21 / 8		
Dĺžka choroby pred liečbou (dni)	5,11 ± 3,34	6,10 ± 4,34	T test	0,328
Počet rizikových faktorov	2,69 ± 1,12	2,21 ± 1,00	T test	0,093
Pokles leukocytov	- 2,1 ± 3,82	- 0,08 ± 3,55	T test	0,05
Klinická účinnosť – 5. deň (celkový počet/vyliečenie + zlepšenie)	29 / 14	25 / 18	χ ² test	0,076
Klinická účinnosť – 10. deň (celkový počet/vyliečenie + zlepšenie)	29 / 25	29 / 25	χ ² test	1
Zmena laboratórnych parametrov – 10. deň (celkový počet/zlepšenie)	27 / 24	28 / 21	χ ² test	0,204

Tabuľka 4. Porovnanie efektívnosti liečby akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy ceftibuténom a ofloxacinom (podľa Novotného, 2000).

	Ceftibutén	Ofloxacín	Štatistická metóda	p
Vek (roky)	72,34 ± 7,48	71,63 ± 5,78	T test	0,690
Pohlavie (muži/ženy)	21 / 8	14 / 16		
Dĺžka choroby pred liečbou (dni)	6,10 ± 4,34	6,66 ± 2,80	T test	0,565
Počet rizikových faktorov	2,21 ± 1,00	1,90 ± 0,98	T test	0,246
Pokles leukocytov	- 0,08 ± 3,55	- 0,23 ± 2,57	T test	0,856
Klinická účinnosť – 5. deň (celkový počet/vyliečenie + zlepšenie)	25 / 18	30 / 19	χ ² test	0,496
Klinická účinnosť – 10. deň (celkový počet/vyliečenie + zlepšenie)	29 / 25	30 / 26	χ ² test	0,958

Nezistili štatisticky významné rozdiely pri porovnaní klinickej efektivity u jednotlivých skupín pacientov liečených ceftibuténom, azitromycínom a ofloxacínom. Neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi pacientmi liečenými ceftibuténom, azitromycínom a ofloxacínom závislosti od veku – vo veku do 70 rokov a nad 70 rokov. Ceftibutén bol veľmi dobre účinný aj u pacientov, ktorí boli riziková – t.j. výraznejšie imunokompromitovaní ako ostatní (25, 26). Tabuľka 2 ukazuje základnú charakteristiku súboru pacientov s akútnou exacerbáciou chronickej bronchitídy, tabuľka 3 porovnanie klinickej efektivity liečby ceftibuténom a azitromycínom a tabuľka 4 porovnanie klinickej efektivity liečby ceftibuténom a ofloxacínom (26).

V liečbe pneumónie možno ceftibutén použiť v monoterapii, kombinovanej terapii a v sekvenčnej liečbe. Posledné spoločné odporúčenie Americkej infektologickej spoločnosti (IDSA) a Americkej pneumologickej spoločnosti (ATS) na liečbu **pneumónie získanej v komunite** odporúča u pacientov s komorbiditou, u pacientov s antibiotickou liečbou v predchádzajúcich 90 dňoch a u pacientov starších ako 65 rokov ako prvotný režim kombináciu beta-laktámového a makrolidového antibiotika (27). U pacientov, ktorí začali liečbu pneumónie cefalosporínom 3. generácie (napr. ceftriaxonom) intravenózne, možno v liečbe pokračovať perorálne, ak sú pacienti afebrilní, bez porušenia gastrointenznej motility a rezorbcie liečiva a ak súčasne došlo k zlepšeniu klinického stavu a parametrov zápalu. Neboli zistené rozdiely v liečbe komunitnej pneumónie ceftriaxonom intravenózne počas celej doby liečby oproti pacientom, ktorí po iniciálnej intravenózne liečbe ceftriaxonom pokračovali v liečbe ceftibuténom (28).

Ceftibutén v liečbe uroinfekcií

Ceftibutén je liekom voľby **v liečbe nekomplikovaných a komplikovaných uroinfekcií**. Zvlášť výhodná je možnosť jeho podávania u tých skupín pacientov, u ktorých nemožno podávať fluorované chinolóny:

- u detí do 15 rokov;
- u pacientok v reprodukčnom veku, ktoré mali v priebehu posledného mesiaca sexuálny kontakt a neužívajú vedecky overenú metódu antikoncepcie;
- u pacientov, ktorí mali v minulosti dokumentovanú toxicitu fluorovaných chinolónov.

V liečbe febrilných uroinfekcií u detí bol porovnávaný ceftibutén s kotrimoxazolom. Žiadny z testovaných kmeňov *E. coli* nebol rezistentný

proti ceftibutému, naopak 14 % kmeňov *E. coli* bolo rezistentných voči kotrimoxazolu. Takisto klinická efektivita bola vyššia u pacientov liečených ceftibuténom – 93 % versus 83 % (29). V ďalšej kontrolovanej randomizovanej porovnávacej štúdií bola porovnávaná klinická a mikrobiologická efektivita dvoch perorálnych treťogeneračných orálnych cefalosporínov – ceftibutému a cefixímu. Klinická účinnosť bola v oboch ramenách rovnaká – 78,3 % versus 77,3 %, taktiež neboli zaznamenané rozdiely v mikrobiologickej efektivite liečby medzi ceftibuténom a cefixímom. (30). Údaje z klinických štúdií vykazujú efektivitu liečby ceftibuténom v liečbe nekomplikovaných uroinfekcií od 93 % do 100 % (31), v liečbe komplikovaných uroinfekcií od 65 % do 83 % a v liečbe uroinfekcií u detí 90 % (3, 30). Veľkou výhodou ceftibutému je i efekt na produkciu biofilmu kmeňmi *E. coli* a *Proteus spp.* V subinhibičných koncentráciách ceftibutén znížil tvorbu biofilmu u dvoch tretín kmeňov, kým porovnávané antiinfektíva len u jednej tretiny kmeňov (32).

Bezpečnosť liečby ceftibuténom

Ceftibutén je antiinfektívum s dokumentovaným **veľmi dobrým bezpečnostným profilom** (2, 3, 33, 34). Najčastejšie vedľajšie príhody počas liečby ceftibuténom sú hnačky, menej časté je zvracanie a nauzea. Hnačky sa vyskytujú pomerne často počas užívania niektorých beta-laktámových antibiotík – aminopenicilínov s inhibítormi beta-laktamáz, cefixímu a pod. (35). Zriedkavé sú iné vedľajšie príhody ako kožný exantém, cefalea, prechodné zvýšenie aktivity aminotransferáz. Závažné interakcie počas podávania ceftibutému, na rozdiel od niektorých makrolidov a fluorovaných chinolónov, neboli zaznamenané (2, 3).

Literatúra

1. Spector S. Review of the properties and features of ceftibuten: a new orally active antibiotic. *Infect Dis Clinical Pract* 1995; 4(Suppl 2): S113–S123.
2. <http://www.drugs.com/monograph/cedax.html>
3. Wiseman LR, Balfour JA. Ceftibuten. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1994; 47: 784–808.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Wise R, Nye K, O'Neill P, Wostenholme M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftibuten. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1053–1055.
8. 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.
9. <http://www.drugs.com/pregnancy/ceftibuten.html>
10. Barr WH, Lin CC, Radwanski E. The pharmacokinetics of ceftibuten in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 93–100.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–789.
12. 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.
13. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866–882.
14. Scaglione F, Demartini G, Dugnani S, Arcidiacono MM, Pintucci JP, Fraschini F. Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics: comparison between ceftibuten, cefixime and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 267–271.
15. 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(6): 391–397.
16. 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.
17. Mandel EM, Casselbrant ML, Kurs-Lasky M, Bluestone CD. Efficacy of ceftibuten compared with amoxicillin for otitis media with effusion in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 409–414.
18. McLinn SE, Mccarty JM, Perrotta R, Pichichero ME, Reidenberg BE. Multicenter controlled trial comparing ceftibuten with amoxicillin/clavulanate in the empiric treatment of acute otitis media. Members of the Ceftibuten Otitis Media United States Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (Suppl 7): S108–S114.
19. Blumer JL, McLinn SE, DeAbate CA. Multi-national multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 77–83.
20. Otavagin IV, Kamanin EI, Strachunskii LS, Kozlov SN. Comparative clinical efficacy and tolerance of cefuroxime axetil (Zinnat) and ceftibuten (Cedex) in patients with acute sinusitis. *Vestn Otorinolaringol* 2001; 5: 29–32.
21. 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.
22. Aubier MA. Comparison of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1997; 43: 297–302.
23. 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.
24. Pohanka V, Fábry J, Lapšanská E, Strmiska F, Laddyová T, Onufráková A, Herout V. Klinické skúsenosti s ceftibuténom pri liečbe detí v OĽÚ TarCh v Dolnom Smokovci. *Acta Chemother* 1999; 8: 46–49.
25. Novotný R, Jarčuška P, Liptáková A. Porovnanie azitromycínu, ceftibutému a ofloxacínu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy u geriatrických pacientov. *Lekársky obzor* 2005; 54: 91–95.
26. Novotný R. Možnosti jednorazovej viacdennej liečby infekcií dolného dýchacieho systému získaných v komunite u pacientov vyššieho veku. Dizertačná práca. Fakulta

zdravotníctva a sociálnej práce Trnavskej univerzity. Trnava 2000: 99 s.

27. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2): S27–S72.

28. Fernández P, San Martín L. Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy. *Rev Med Chil* 2000; 128: 267–272.

29. Mårdil S, Jodal U, Sandberg T. Ceftibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 521–526.

30. Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 34: 185–189.

31. Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with ceftibuten. *Infection* 1991; 19: 124–126.

32. Maioli E, Marchese A, Roveta S, Cagnacci S, Cavallini F, Casanelli C, Gualco L, Debbia EA. In vitro activity of ceftibuten at sub-inhibitory concentrations in comparison with other antibiotics against respiratory and urinary tract pathogens. *J Chemother* 2007; 19: 152–160.

33. Gaľová K, Krčméry V jr. Ceftibutén – klinický profil a doterajšie skúsenosti s novým perorálnym cefalosporínom 3. generácie. *Acta Chemother* 1995; 4: 45–47.

34. Gaľová K, Šufliarska S, Kuková Z. Multicenter randomized study of two once daily regimens in the initial management of community-acquired respiratory tract infections in 163 children: azithromycin versus ceftibuten. *Chemotherapy* 1996; 42: 231–234.

35. Mokry J. Probiotiká v ambulatnej praxi. *Via practica* 2007; 4: 172–177.

doc. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.

*Klinika infektológie a cestovnej medicíny UN L. Pasteura a LF UPJŠ
Rastislavova 43, 041 90 Košice
jarcuska@upjs.sk*



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
č e r s t v á k á v a

- Slovenská spoločnosť všeobecného praktického lekárstva SLS
- spoločnosť SOLEN
- časopis Via Practica

organizujú

Medicína

PRE PRAX

kongres lekárov 1. kontaktu

9. – 10. september 2011

City Hotel Bratislava, Bratislava

7.

ročník

www.solen.sk

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Kristína Lukáčová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: lukacova@solen.sk, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION