

УДК 616.61-002.3-08

Ш.Х. Капашева

КГП на ПХВ « Павлодарский областной диагностический центр», г. Павлодар

ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФИКСИМА

В статье описан сравнительный анализ лечения гестационного пиелонефрита в амбулаторных условиях антимикробными препаратами разных химических групп у, использованы лабораторно-инструментальные, бактериологические методы исследования, результаты лечения показали высокую эффективность применения цефиксима.

Ключевые слова: антимикробные препараты, гестационный пиелонефрит, беременные женщины, клинический эффект, сравнительная активность, процент эрадикации, побочные эффекты, энтеральный приём.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных, частота обращаемости данной категории больных к нефрологам, урологам, гинекологам, терапевтам по ведению беременных высокой группы риска остаётся по-прежнему высокой. Распространённость инфекций мочеполовых путей (ИМП) у беременных в Казахстане составляет около 300 случаев на 100.000 населения. Наиболее распространённой нозологией во время беременности является неосложнённый пиелонефрит, встречающийся у 48% беременных. Значение амбулаторных ИМП у беременных и в данном случае гестационного пиелонефрита (как наиболее часто встречаемой патологии в период беременности) обусловлено не только экономическими, но и медицинскими, и социальными факторами. Достаточно высок риск развития осложнений при беременности в случаях неадекватного либо неправильного лечения гестационного пиелонефрита. А именно, пиелонефрит опасен для беременности в плане: угрозы прерывания беременности, которую провоцирует болевой синдром, лихорадочное состояние, экзотоксины грамотрицательных микроорганизмов кишечной группы (так как они повышают возбудимость матки), внутриутробной гипоксии, гипотрофии плода, внутриутробного инфицирования плода и наибольшую опасность представляет развитие гестоза у беременных с развитием преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома, который в 75% случаев заканчивается летальным исходом.

Применение антимикробных препаратов (АП) является основным и обязательным компонентом терапии ИМП у беременных.

При использовании антимикробных препаратов (АП) следует помнить, что:

1) их активность изменяется со временем (появление резистентных штаммов микроорганизмов)

2) нерациональное назначение АП может нанести вред не только будущей роженице, но и плоду, для которого препарат окажется неэффективным в случае развития резистентности

3) последнее утверждение особенно актуально и требует исключения вредоносных для плода факторов, к которым относятся многие лекарственные препараты.

Перечисленные особенности антибактериальных препаратов существенно осложняют задачу выбора того или иного из них. Поэтому чрезвычайно важно и актуально не просто выделить наиболее активные антимикробные средства в отношении возбудителей ИМП, но и определить наиболее безопасные препараты для терапии ИМП у беременных и в частности гестационного пиелонефрита.

В Казахстане, как и во всём мире, отмечается высокий уровень резистентности основного возбудителя амбулаторных ИМП у беременных *E.coli* (удельный вес,

которой составляет 80-90% от числа всех причинно-значимых микроорганизмов при этих заболеваниях) к полусинтетическим пенициллинам (амоксциллин/ клавуланат), цефалоспорином 1-2 поколения (цефазолин, цефуроксим, цефалексин, цефаклор)

Наиболее активными с фармакодинамической точки зрения в отношении уропатогенных штаммов *E.coli* являются цефалоспорины 3 поколения (индекс категории В по критериям безопасности FDA), поэтому в последнее время к ним проявляется наибольший интерес как к средствам, которые с одной стороны, более эффективны, с другой - безопасны для матери и плода.

Для врачей ведущих амбулаторно-поликлинический приём безусловно интерес представляют цефалоспорины 3 поколения с возможностью перорального приёма.

К таким антибиотикам относится цефиксим.

Фармакокинетика и фармакодинамика цефиксима

Цефиксим является полусинтетическим цефалоспорином 3-го поколения для перорального применения, представляет собой [6R-[бальфа, 7бета(Z)]]-7-[[[(2-Амино-4-тиазолил) [(карбоксиметокси)имино] ацетил] амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло [4.2.0] окт-2-ен-2-карбоновую кислоту. Препарат имеет замещающую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. По сравнению с представителями I-II поколений, это обеспечивает высокую стабильность к β -лактамазам широкого спектра действия. Дополнительно введенная метоксимино-группа еще более повышает устойчивость к β -лактамазам грамотрицательных бактерий.

Цефиксим проявляет высокую активность в отношении: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*. Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40-52%. Важно подчеркнуть, что цефиксим проявляет отчетливую активность в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, продуцирующих плазмидные β -лактамазы широкого и даже расширенного спектра - ESBL. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [6,7]. Также было выявлено, что однократный прием цефиксима с антацидами не оказывает значимого влияния на такие фармакокинетические параметры, как пиковая концентрация препарата в плазме (C_{max}) или время больше МПК [8,9]. Показано, что после приема препарата в дозе 400 мг, C_{max} цефиксима в сыворотке достигается между 3 и 5-м ч, медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) составляет 4 ч. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее чем в сыворотке, T_{max} для тканей составляет 6 ч [10].

В среднем, 12–20% цефаксима выводится в неизменном виде почками в течение 24 ч при пероральном приеме препарата в дозе 200 мг.

Цефаксим создает высокие концентрации в многих органах и тканях. В моче цефаксим создает концентрации, во много раз превышающие МПК большинства микроорганизмов, вызывающих ИМП. Изучено содержание Цефаксима в моче при приеме по 200 мг 2 р/сут. и 400 мг 1 р/сут. в течение 15 дней. На 15-й день, через 2–4 часа после приема последней дозы препарата, концентрация цефаксима в моче составила 29 мг/л при приеме в дозе 200 мг 2 р/сут. и 43 мг/л при приеме в дозе 400 мг 1 р/сут. [11]. Наряду с другими представителями β-лактамов Цефаксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) 3, 1a и 1b.

Цефаксим принимают в таблетках по 200 мг 2 раза в сутки.

Высокая эффективность цефаксима сочетается с его хорошей переносимостью. Побочные эффекты при его применении отмечаются не более чем у 1% больных и включают легко выраженные диспепсические расстройства - тошноту, диспепсию, болезненность в эпигастриальной области, редко диарею. Аллергические реакции на препарат возможны в единичных случаях, они ограничиваются кожными реакциями.

Цефаксим не вызывает изменений биохимических показателей организма. В связи с отличным профилем безопасности препарат практически не имеет противопоказаний (кроме индивидуальной гиперчувствительности) и может по показаниям применяться в период беременности.

Таким образом, цефаксим получил широкое распространение и признание и в настоящее время с успехом применяется более чем в 80 странах мира.

Цель настоящего исследования, в связи с вышеизложенным, является проведение сравнительного анализа лечения беременных с гестационным пиелонефритом антимикробными препаратами разных химических групп в период с 2007-2012 гг.

Материалы и методы исследования: В исследовании принимали участие беременные женщины в первом и во втором триместре в возрасте от 18 лет до 45 лет с установленным и подтвержденным лабораторно диагнозом: «Гестационный пиелонефрит»

Был проведен анализ лечения по амбулаторным картам беременных в период с 2007-2012 гг. в количестве 2734 человек.

На момент обращения в Областной Диагностический центр г. Павлодара 1344 будущих рожениц уже получали лечение в условиях поликлиники по месту жительства антимикробными препаратами в стандартных дозировках и схемах: из них лечение группой пероральных полусинтетических пенициллинов (амоксциллин-клавуланат) - 820 беременных (группа №1), группой пероральных цефалоспоринов 2-го поколения (цефуроксим) - 187 беременных (группа №2), группой парентеральных цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон) - 337 беременных (группа №3).

В Областном Диагностическом центре г. Павлодара нами было проведено лечение 1390 беременных женщин (группа №4) оральным цефалоспорином 3-го поколения Цефаксим 200 мг №8 по схеме: по 1 таб. 2 раза в день - 8 дней

Обработка полученных данных была произведена на основе анализа лечения, который проводился в 4 группах (количество человек в группе - 85) по следующим данным и критериям: возраст, вес, АД, анамнез, лабораторные данные (чувствительность к антибиотикам, клинический анализ крови, уровень АСТ, АЛТ, билирубина, креатинин, мочевины, остаточный азот, анализ мочи, включая бактериологическое исследование до лечения, на 3-й день и 8-й день лечения), назначенный антибиотик, дополнительное выявление побочных эффектов, проведение повторных вышеуказанных исследований в условиях ОДЦ.

Клиническую эффективность оценивали как:

Излечение - полное исчезновение клинической симптоматики, включая бактериурию;

Улучшение - частичное исчезновение признаков заболевания без необходимости проведения дальнейшей антибактериальной терапии;

Без эффекта - персистенция или прогрессирование признаков инфекции после 72 ч. от начала лечения, требующие смены антимикробного агента.

Результаты и обсуждения:

Согласно полученным данным бактериологического исследования мочи основным уропатогеном являлась *E.coli* (81,5% - 2228 беременных), *Enterococcus faecalis* (5,8% - 158 беременных), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6% - 27 беременных).

По данным таблицы №1 наименьшую активность в отношении *E.coli* показали амоксициллин/клавуланат, далее цефуроксим.

Таблица 1.

Сравнительная активность in vitro цефаксима, полусинтетических пенициллинов (амоксциллин / клавуланат) энтеральных, парентеральных цефалоспоринов 2-3 поколения в отношении штаммов *E. coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (ESBL)

Препарат	Контрольная точка чувствительности, мг/л	МПК в культурах <i>E. coli</i> (мг/л) при выявлении различных типов β-лактамаз TEM и SHV			
		TEM-1,2	TEM-3	SHV-1	SHV-2,3
Амоксициллин/ клавуланат	J12	32	32	64	32–128
Цефутоксим	J4	4	64	16	16–32
Цефтриаксон	J1	0,25	4	0,25	0,8
Цефаксим	J1	0,25	4	0,25	1

Цефаксим и цефтриаксон в равной степени при разных путях введения проявили наибольшую активность в отношении *Enterobacteriaceae* в частности *E.coli*, продуцирующих плазмидные β-лактамазы широкого и даже расширенного спектра-ESBL, последнее имеет принципиальное значение по целому ряду причин: эти β-лактамазы значительно снижают антимикробный по-

тенциал как других энтеральных, так и парентеральных цефалоспоринов 1-2-3 поколения и полусинтетических пенициллинов (амоксциллин/ клавуланат).

Клиническая эффективность препаратов, оцененная на 8-10 день после начала лечения представлена в таблице №2.

Наименьшее число излечившихся беременных отмечено при приёме амоксициллина/клавуланата - 39, клиническая эффективность - 78% далее: 63 излеченных больных принимавших цефуроксим, клиническая эффективность - 87%.

Почти одинаковую клиническую эффективность 95% и 94% соответственно показали Цефиксим и Цефтриаксон с количеством излеченных больных 73 и 74 соответственно и больных с улучшением 8, принимавших Цефиксим и 6 больных получавших Цефтриаксон парентерально.

Таблица 2.

Клиническая эффективность изученных препаратов.

Критерий	Цефиксим (n=85) per os	Цефтриаксон (n=85) в/м	Цефуроксим (n=85) per os	Амоксициллин/клавуланат (n=85) per os
Излечение	73	74	63	39
Улучшение	8	6	11	27
Общее число больных, у которых препарат был эффективен	81	80	74	66
Без эффекта*	0	1	11	19
Ухудшение	-	-	-	-

*У этих больных не был получен эффект через 72 ч после начала лечения и потребовалось сменить антибиотик, они были исключены из исследования.

Данные в таблице №3 позволяют сделать следующие заключения: одинаковый наибольший процент эрадикации в отношении ведущих возбудителей отмечен при применении Цефиксима и Цефтриаксона (E. Coli-66/66, Staphilococcus saprophiticus - 2/3 и 3/3 соответственно, при этом процент эрадикации Enterococcus faecalis - 2/4 выше при применении Цефиксима, нежели чем при применении Цефтриаксона Enterococcus faecalis - 1/4).

При этом, при применении Цефуроксима и амоксициллина / клавуланата выявлены наименьшее количество эрадикаций при первичном выделении указанных в таблице возбудителей. Так при использовании в лечении амоксициллина/клавуланата в стандартных дозировках количество беременных при эрадикации основного возбудителя E. Coli было следующим: у 66 беременных выделено изначально, эрадировано-52, при применении цефуроксима у 66 беременных выделено изначально, эрадировано - 48.

Таблица 3.

Бактериологическая эффективность антибиотиков (данные с учетом повторного бактериологического исследования).

Возбудитель	Эрадикация / Выделено изначально			
	Цефиксим	Цефиксим	Цефиксим	Цефиксим
E. coli	66/66	66/66	48/66	52/66
Staphilococcus saprophiticus	2/3	3/3	1/3	0/3
Enterococcus faecalis	2/4	1/4	0/4	2/4
Всего	81/85	81/85	74/85	77/85

*В таблицу не были включены следующие возбудители: Klebsiella spp, Ps.aeruginosa Proteus spp. и т.д....

Таблица 4.

Частота побочных эффектов (ПЭ).

Препарат	ПЭ со стороны ЖКТ (диарея, метеоризм, боли в животе) n=85	ПЭ (Биохимия крови: трансаминазы) n=85
	Выявлено/Общее количество беременных	Выявлено/Общее количество беременных
Цефиксим	2/85	0/85
Цефтриаксон	1/85	9/85
Цефуроксим	4/85	2/85
Амоксициллин/клавуланат	53/85	10/85

По частоте побочных эффектов наименьшее количество их выявлено при использовании в лечении гестационных пиелонефритов препарата Цефиксим. Отмечено всего лишь 2 случая побочных эффектов со стороны ЖКТ и ни одного случая повышения трансаминаз и изменений биохимических показателей крови.

Выводы:

1. Цефиксим обладает высокой активностью in vitro сопоставимой с парентеральным Цефтриаксоном, МПК90 по отношению к ведущему возбудителю ИМП E.coli, которая составила у обоих препаратов 0,25мг/л, что существенно ниже концентраций, создаваемых антибиотиками в крови, моче, и органах мочевыделительной системы

2. Цефиксим обладает высокой клинической эффективностью, которая составила 95%, у Цефтриаксона 94% (при разных путях введения).

3. Цефиксим, по сравнению с представителями полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов 1-2 поколения обладает самой высокой бактериологической эффективностью - 100%. Резистентного к Цефиму штамма E.coli не выделено ни одного.

4. Цефиксим не оказывал отрицательного влияния на функцию печени (не выявлено ни одного случая повышения уровня трансаминаз и холестаза), практически не оказывает влияние на состояние и работу ЖКТ (зарегистрированы 2 случая у 85 беременных, получивших лечение цефимом).

Всё вышеизложенное позволяет рекомендовать Цефиксим как препарат выбора при лечении ИМП у беременных при гестационном пиелонефрите.

Кроме того, энтеральный приём (в данном случае цефиксима) значительно более удобен, безопасен, выгоден и несёт в себе потенциально меньший риск нозокомиальных осложнений, чем парентеральный.

Литература:

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A):5S–13S
2. Bruffitt W., Hamilton–Miller JM. Prophylactic antibiotics for recurrent urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(4):505–12.
3. Rafalskiy V., Khodnevich L. *Eur Urol* 2008; 3 (Suppl): 267
4. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epi-

demology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*, 2008. 54(5): 1164–75.

5. TE Bjerklund Johansen. NAUTI: An update, 24 Annual EAU Congress 2009

6. Faulkner RD, Yocobi LA, Barone JS, Kaplan SA, Silber BM, et al. e: Pharmacokinetic profile of cefixime in man. *Pediatric Infectious Disease* 1987b;6:963–970.

7. Faulkner RD, Fernandez P, Lawrence G, Falcowski AJ, Weiss AJ, et al. e: Absolute bioavailability of cefixime in men. *Journal of Clinical Pharmacology* 1988d;28:700–706.

8. Healy D, Sahai J, Sterling L, Polk R, Racht E: Influence of ar/mg–containing antacids (a) on the pharmacokinetics (pk) of cefixime(c). *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989;45:164.

9. Cephalosporins and Related Antibiotics. *Drug Facts and Comparison*. St. Luis, 2007: 1930

10. Brogden RN, Campoli–Richards DM: Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989;38:524

Тұжырым

ГЕСТАЦИЯЛЫҚ ПИЕЛОНЕФРИТ: ЦЕФИКСИМ ҚОЛДАНУ ТӘЖИРИБЕСІ

Ш.Х. Капашева

Шаруашылық жүргізулерге құқықта "Павлодар облыстық диагностикалық орталық" коммуналдық мемлекеттік кәсіпорын, Павлодар қ.

Мақалада гестационного пиелонефрита шипасының салыстырмалы сарала- амбулаторлық шарттарда бөлек-бөлек химиялық топтың антимикробными препаратами суретте- бастың, зертте- зертхана-аспап, бактериологиялық әдістері пайдалан-, шипаның нәтижелері цефиксимның қолданысының биік тиімділігін көргізді

Негізгі сөздер: микробтарға қарсы препараттар, гестациялық пиелонефрит, жүкты әйелдер, клиникалық тиімділік, салыстырмалы белсенділік, эрадикацияның пайыз, қосымша әсерлер, энтералық қабылдау.

Summary

GESTATIONAL PYELONEPHRITIS: EXPERIENCE OF APPLICATION OF CEFIXIME

Sh. Kapasheva

The communal state enterprise on right economic competences "Pavlodar regional diagnostic centre"

In article the comparative analysis of treatment of gestational pyelonephritis in out-patient conditions is described by antimicrobial preparations of different chemical groups at, laboratory and tool, bacteriological methods of research are used, results of treatment showed high efficiency of application cefixime.

Key words: antimicrobial agents, gestational pyelonephritis, pregnant women, clinical effect, comparative activity, the percentage of eradication, adverse side effects, enteral route of administration.

УДК 616.216-002-08

Ж.О. Жакиянова, С.О. Болсынбекова, А.Д. Калибекова, Г.Т. Абишева,
С.К. Даумбаев, Д.К. Ордабаева, Ж.К. Султанова

Государственный медицинский университет города Семей

ИМУПРЕТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Аннотация

Применение иммуностимулирующих методов в лечении острого, обострения хронического синусита и их гнойно-септических осложнений способствует снижению медикаментозной нагрузки на организм, что в свою очередь предотвращает его аллергизацию, развитие токсических, иммуносупрессивных и других побочных эффектов. Все вышесказанное и послужило основанием для исследования действия и результатов применения имупрета в комплексном лечении гнойных синуситов. Результаты клинических исследований позволяют рекомендовать для внедрения в амбулаторную и стационарную оториноларингологическую практику включение иммуномодулирующего препарата растительного происхождения Имупрет в антибактериальное лечение при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух.

Ключевые слова: воспаление околоносовых пазух, иммуномодулирующие препараты, имупрет.