

Miejsce cefuroksymu w terapii zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci

The role of cefuroxime in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections

DANUTA GRZYŃSKA, MAGDALENA ŁAPIENIS

Klinika Otolaryngologii, Audiologii i Foniatrii Dziecięcej UM

Prawidłowe zastosowanie antybiotyku w infekcji górnych dróg oddechowych wymaga znajomości patogenów, mechanizmów obronnych organizmu, procesów tworzenia oporności drobnoustrojów oraz właściwości podawanego leku. Znaczna część infekcji w obrębie górnych dróg oddechowych ma podłoże wirusowe. W etiologii ostrego bakteryjnego zapalenia ucha środkowego i zatok dominują trzy patogeny, którymi są: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Większość zapaleń gardła i migdałków wywołana jest przez wirusy. Za zakażenia bakteryjne najczęściej odpowiada *S. pyogenes*. Skuteczność cefuroksymu wobec bakterii wywołujących zakażenia górnych dróg oddechowych została potwierdzona w wielu badaniach mikrobiologicznych i klinicznych, a miejsce tego antybiotyku w terapii potwierdzono w aktualnych rekomendacjach polskich i zagranicznych.

Słowa kluczowe: infekcja górnych dróg oddechowych, patogen, antybiotyki

The proper use of antibiotics in the treatment of upper respiratory infections requires the knowledge of the pathogens, systemic defense mechanisms, processes of microbial resistance development, and drug characteristics. Most infections are caused by viruses. Acute otitis media and sinusitis usually have similar etiology of one of the three most common bacteria: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. The etiology of pharyngeal infections, including tonsillitis, is predominantly viral; the bacterial infections are caused usually by *S. pyogenes*. High efficacy of cefuroxime in the therapy of ENT has been proven by numerous microbiological and clinical studies and the significance of this antibiotic in the treatment has been confirmed by local and multinational guidelines.

Key words: upper respiratory infection, pathogen, antibiotic

Wzrastająca liczba zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci, a także trudność leczenia budzi niepokój laryngologów od wielu lat. Brak poprawy stanu zdrowia oraz nawroty infekcji często spowodowane są opornością bakterii na coraz liczniejszą grupę antybiotyków. Do wzrostu oporności drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenia przyczyniły się: powszechne stosowanie antybiotyków, zanieczyszczenie środowiska, przebywanie dzieci w skupiskach, preferowanie sztucznego karmienia i zwiększona liczba dzieci z atopią [1]. Bliskie sąsiedztwo jam nosa, zatok przynosowych, ucha środ-

kowego, gardła, oczodołów i jamy czaszki sprzyja rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów i powstawaniu niebezpiecznych powikłań.

Prawidłowe zastosowanie antybiotyku w infekcji górnych dróg oddechowych wymaga znajomości patogenów, mechanizmów obronnych organizmu, procesów tworzenia oporności drobnoustrojów oraz właściwości podawanego leku.

Obronne mechanizmy miejscowe

Rolę obronną w organizmie człowieka odgrywają: sprawny aparat śluzowo-rzęskowy, odpowiedni poziom immunoglobulin IgA i IgG błony śluzowej, a także prawidłowe funkcjonowanie układu limfatycznego, głównie migdałków. Transport śluzowo-rzęskowy, dzięki dwufazowemu ruchowi rzęsek, przesuwa osadzające się zanieczyszczenia na gęstej warstwie śluzu do jamy nosowo-gardłowej. Główną miejscową barierą obronną błony śluzowej dróg oddechowych stanowią immunoglobuliny. Immunoglobuliny IgA, występujące na

Nadesłano: 02.11.2005

Oddano do druku: 22.02.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Danuta Gryczyńska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4, Klinika Otolaryngologii Audiologii i Foniatrii Dziecięcej, 91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
tel/fax: (0-42) 61 77 720; e-mail: otodanuta@wp.pl

powierzchni błony śluzowej, wiążą się w przestrzeniach powietrznych układu oddechowego z antygenami bakteryjnymi, wirusowymi, pokarmowymi i toksynami, zapobiegając ich przyleganiu do błony śluzowej. Immunoglobuliny IgG, działając wewnątrz błony śluzowej, uniemożliwiają wtargnięcie antygenów przez błonę podstawną komórki. W tkance limfatycznej gardła z chwilą dostania się drobnoustroju do krypt migdałka inicjowany jest kontakt antygeny z limfocytami T i B. Następuje rozpoznanie antygeny i rozwój odpowiedzi immunologicznej [2].

Zdolność hamowania wzrostu potencjalnie chorobotwórczych bakterii posiadają niechorobotwórcze drobnoustroje tlenowe i beztlenowe zasiedlające jamę nosową i gardło zdrowych dzieci. Zaliczamy do nich paciorkowce α -hemolizujące (*S. mitis*, *S. sanguis*) i paciorkowce beztlenowe (*Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella melaninogenica*). Wytwarzana przez paciorkowce α -hemolizujące aktywna bakteriocyna uniemożliwia kolonizację górnych dróg oddechowych paciorkowcom β -hemolizującym [3].

Kolonizacja dróg oddechowych przez drobnoustroje chorobotwórcze następuje zwykle po uszkodzeniu bariery obronnej organizmu poprzez m.in.: zmianę lepkości śluzu (zależnej od IgA) oraz elastyczności śluzu (zależnej od mucyny), uszkodzenie rzęsek (w infekcjach wirusowych), zahamowanie ruchów rzęsek (w infekcjach bakteryjnych, wywołanych zwłaszcza przez *S. pneumoniae* i *H. influenzae*), nieprawidłowości anatomiczne, zmianę temperatury i wilgotności powietrza, niedotlenienie organizmu, zanieczyszczenia przemysłowe, dym tytoniowy, alkohol, alergię, niedobory immunologiczne, zaburzenia hormonalne, urazy [2].

Drobnoustroje chorobotwórcze górnych dróg oddechowych

Większość infekcji w obrębie górnych dróg oddechowych ma podłoże wirusowe. Dotyczą one zwykle błony śluzowej nosa, gardła i migdałków, zaś jedynie w 15% stanowią przyczynę ostrego zapalenia ucha środkowego. Najczęściej wywołane są one przez: *rhinovirusy*, *adenowirusy*, *coronavirusy*, wirusy grypy, wirusy paragrypy. Wszystkie zakażenia wirusowe sprzyjają nadkaziom bakteryjnym.

W etiologii ostrego zakażenia ucha środkowego i zatok dominują przede wszystkim: *Streptococcus pneumoniae* (35-45%), *Haemophilus influenzae* (20-30%), *Moraxella catarrhalis* (10-15%) [4]. Zdecydowanie rzadziej występują paciorkowce z grupy A i B, gronkowce złociste, pałeczki ropy błękitnej i beztlenowce [5, 6]. Za bakteryjne zapalenia gardła i migdałków odpowiada najczęściej *Str. pyogenes* (6-20% zachorowań) [1].

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki

Penicylina stosowana jest od lat jako lek z wyboru w zakażeniach dróg oddechowych dwoinką zapalenia płuc (*S. pneumoniae*), mimo iż od ponad 30 lat obserwowany jest stały wzrost szczepów opornych na jej działanie. Obniżonej wrażliwości na penicylinę towarzyszy zazwyczaj wieloważna oporność obejmująca: cefalosporyny I generacji, makrolidy, kotrimoksazol i tetracykliny. W Polsce wielooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* (*drug resistant Streptococcus pneumoniae* – DRSP) stanowią ok. 15% izolatów z dróg oddechowych. Główną przyczyną powstawania oporności *S. pneumoniae* na penicylinę jest modyfikacja lub synteza nowego receptora komórkowego dla antybiotyku (białko wiążące penicylinę – *penicillin binding protein* – PBP) znajdującego się pod warstwą otoczki w błonie protoplazmatycznej bakterii. Oporność na penicylinę może być również uzyskiwana w wyniku transformacji (bezpośredniego przeniesienia DNA bakteryjnego po lizie komórki) genów od paciorkowców zieleniejących [2].

Inny mechanizm oporności na penicylinę charakteryzuje grupę bakterii produkującą enzym β -laktamazę (enzym hydrolizujący wiązanie amidowe w pierścieniu β -laktamowym antybiotyków). Enzym β -laktamazę typu TEM-1 po raz pierwszy wyodrębniono w szczepie *H. influenzae* w 1972 roku. W kilka lat później wykryto inną β -laktamazę typu ROB-1 [2]. Odsetek szczepów pałeczki hemofilnej wytwarzających β -laktamazy stale zwiększa się. Enzym ten nie tylko zabezpiecza bakterie, które go produkują, ale również chroni przed antybiotykami inne drobnoustroje chorobotwórcze, niewytwarzające β -laktamaz. Rozkłada on bowiem penicyliny w miejscu zakażenia, uniemożliwiając dotarcie penicylin do bakterii wrażliwych na antybiotyk (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*). Potwierdzają to badania, przeprowadzone u chorych nieskutecznie leczonych penicyliną. W ich tkance migdałka, we florze zatok i/lub jamy bębnekowej wykryto bakterie wytwarzające β -laktamazy [1].

Za oporność *H. influenzae* na zastosowane antybiotyki w 95% odpowiadają enzymy. Mniejsze znaczenie ma zmiana receptora komórkowego PBP lub mutacja w białkach porowych prowadząca do zmniejszenia liczby otwartych kanałów, którymi antybiotyki dostają się do wnętrza komórki [2].

W grupie bakterii produkujących enzymy β -laktamowe obok *H. influenzae* znajduje się *M. catarrhalis*. Większość szczepów bakterii *M. catarrhalis* wytwarza enzymy BRO-1 i BRO-2. Pierwsze doniesienia o ich wyizolowaniu opublikowano w 1976 roku.

β -laktamazy w bakteriach Gram (-) przyczyniają się do powstania oporności na penicylinę, aminopenicyliny (ampicylina, amoksycylina) i cefalosporyny I generacji.

Problemem ostatnich lat jest narastająca oporność *S. pyogenes* na makrolidy. Oporność na tę grupę antybiotyków powstała w wyniku zmian genetycznych bakterii t.j. inaktywacji enzymatycznej, modyfikacji miejsca wiązania antybiotyku na rybosomie bakterii oraz aktywnego usuwania antybiotyku przez błonę komórkową [6].

Cefalosporyny, cefuroksym

Cefuroksym jest cefalosporyną II generacji o szerokim spektrum działania. Obejmuje ono podstawowe patogeny dróg oddechowych, w tym m.in. *Streptococcus pneumoniae* o obniżonej lub tzw. pośredniej wrażliwości na penicylinę, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* wytwarzających β -laktamazy. Cefalosporyny II generacji nie powodują szybkiego narastania oporności bakterii, co umożliwia wielokrotne stosowanie antybiotyku.

Ester acetoksyetylowy cefuroksymu jest prolekiem, który po podaniu drogą doustną i po deestryfikacji w górnym odcinku przewodu pokarmowego wchłania się jako wolny cefuroksym do krwiobiegu [7]. Dostępność biologiczna antybiotyku wynosi 40% i ulega podwyższeniu po podaniu go w czasie posiłku. Maksymalne stężenie w surowicy (4-7 mg/l) osiągane jest po około 90-120 minutach, w zależności od wielkości podanej dawki drogą doustną. Cefuroksym wiąże się we krwi z białkami w 40%. Okres biologicznego półtrwania wynosi 1,4 godziny, a objętość dystrybucji 0,13-0,20 l/kg. Po podaniu 250 mg cefuroksymu drogą doustną, stężenie leku w jamie bębnekowej wynosi 1,2 mg/l; przy dawce 500 mg antybiotyk osiąga stężenie w płwocinie 1,8 mg, a w wydzielinie oskrzeli 3,8 mg/l. Wydalanie leku następuje głównie z moczem, a w około 0,5% z żółcią.

Cefuroksym został zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Administration*) m.in.: do leczenia zapaleń gardła, migdałków, ucha środkowego i zatok przynosowych ze względu na dobrą penetrację do migdałków, błony śluzowej zatok i ucha środkowego [2, 7]. Dużą zaletą leku jest możliwość stosowania go w terapii sekwencyjnej – początkowo w postaci dożylniej, a następnie kontynuowanie leczenia preparatem doustnym.

Leczenie

Zasada 10-dniowej terapii penicylinowej w zapaleniach gardła i migdałków wywołanych paciorkowcem gr. A opracowana w latach 40. pozostała standardem po dzień dzisiejszy. Narastająca oporność paciorkowcowa, nadwrażliwość na penicylinę, a także wprowadzenie cefalosporyn zmieniły poglądy na leczenie bakteryjnych zakażeń gardła i migdałków [2, 6]. Wiele badań wskazuje na skuteczność 5-dniowej terapii cefuroksymem w tych zakażeniach i stawia ten antybiotyk na równi z 10-dniową kuracją penicylinową [8-10].

Obecnie aksetyl cefuroksymu, zaczęto traktować jako leczenie alternatywne dla penicyliny. Polecany jest on szczególnie u pacjentów z cięższym przebiegiem zakażenia. W przypadku nadwrażliwości lub nietolerancji antybiotyków β -laktamowych, lekiem z wyboru są antybiotyki z grupy makrolidów. Stanowisko to spowodowane jest narastaniem oporności bakterii paciorkowcowych na makrolidy oraz krzyżową opornością na antybiotyki z grupy makrolidowych i linkozamidowych.

W terapii zapalenia ucha środkowego (o.z.u.ś) cefuroksym zajmuje obecnie również znaczące miejsce [4, 5]. Jest on rekomendowany w przypadku braku poprawy po leczeniu amoksycyliną oraz w częstych nawrotach o.z.u.ś., kiedy istnieje wysokie ryzyko zakażenia pałeczkami *Haemophilus influenzae* lub *Moraxella catarrhalis* produkującymi β -laktamazy [1, 10].

Wysoka skuteczność cefuroksymu wynika z jego parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, np.: korzystny czas, w którym stężenie leku w surowicy, w stosunku do patogenu wywołującego zakażenie, utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego (*minimal inhibitory concentration – MIC*), co warunkuje skuteczność terapii. Jeśli czas ten wynosi $\geq 40\%$ przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami leku, prawdopodobieństwo skuteczności klinicznej i eradykacji drobnoustrojów z miejsca zakażenia są duże (tab. I).

Leczenie ostrego zapalenia zatok u dzieci wymaga kompleksowego postępowania w warunkach trudno dostępnych anatomicznie z upośledzonym drenażem. Stosowany antybiotyk winien pokryć spektrum bakterii

Tabela I. Minimalne stężenie hamujące (MIC_{90}) oraz czas, w którym stężenie leku w surowicy, utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) dla wybranych doustnych antybiotyków β -laktamowych w stosunku do *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* [12]

Lek	Dawka	<i>Streptococcus pneumoniae</i>						<i>Haemophilus influenzae</i>	
		wrażliwe		średnio wrażliwe		oporne		MIC_{90}	$T > MIC$
		MIC_{90}	$T > MIC$	MIC_{90}	$T > MIC$	MIC_{90}	$T > MIC$		
AMX-CL*	3x625 mg	0.06	100%	1	55%	2	34%	2	43%
CEC*	2x500 mg	0.5	60%	16	0%	64	0%	8	20%
CAE*	2x500 mg	0.12	75%	2	35%	8	0%	2	35%
Cefprozil	2x500 mg	0.25	75%	4	32%	16	0%	8	21%

* AMX-CL – amoksycyлина z kwasem klawulanowym; CEC – cefaclor; CAE – aksetyl cefuroksymu

patogennych, dobrze penetrować do zatok, aby osiągnąć odpowiednie stężenie w chorej zatoce i skutecznie eradykować bakterie. Cefuroksym spełnia te oczekiwania. Leczenie cefuroksymem w modelu terapii sekwencyjnej – dożylniej, a następnie doustnej, trwające 10 dni, przynosi dobre efekty terapeutyczne. Dodatkowo stosowane leki mukolityczne, sympatykomimetyczne, przeciwzapalne i przeciwozrębkowe pozwalają na całkowite wyle-

czenie oraz uniknięcie przejścia procesu ostrego w stan przewlekły [4, 11].

Cefuroksym i jego doustna postać aksetylu cefuroksymu, pomimo wielu lat stosowania wykazuje niezmiennie wysoką skuteczność kliniczną i bakteriologiczną, dlatego też jest to jeden z najchętniej stosowanych antybiotyków w terapii bakteryjnych zakażeń dróg oddechowych [12].

Piśmiennictwo

1. Matysiak M. Antybiotykoterapia zakażeń górnych dróg oddechowych. *Klin Ped* 2004; 12(1): 63-66.
2. Jurkiewicz D, Dzierżanowska D, Zielnik-Jurkiewicz B. Mechanizmy obronne i eliminacja zakażeń górnych dróg oddechowych. *Zakażenia w otolaryngologii*, Med Press, 2002.
3. Brook I. Drobnoustroje wywołujące nawracające zakażenia górnych dróg oddechowych. *Med Prakt Ped* 2000; 1: 15-21.
4. Gryczyńska D. Aktualny model postępowania w zakresie diagnostyki i leczenia zapalenia ucha środkowego i zatok u dzieci. *Stand Med* 2004; 2: 227-233.
5. Albrecht P, Radzikowski A, Kotowska M. Rola i miejsce aksetylu cefuroksymu w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci. *Klin Ped* 2002; 10: 373-376.
6. Cappelletty D. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego. *Med Prakt Ped* 2000; 1: 7-14.
7. Chazan R. Zakażenia układu oddechowego. *Med Press* 1998; 34-47.
8. Scholz H. Streptococcal A Tonsillopharyngitis: a 5-Day Course axetil versus a 10-Day Course of Penicillin V. *Chemoth* 2004; 50: 51-54.
9. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Comparison of short-course (5day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regiment in the treatment of tonsillopharyngitis. *J Antimicrob Chemoth* 2000; 45: 23-30.
10. White A, Kaye C i wsp. Augmentin in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemoth* 2004; 53.
11. Gryczyńska D, Powajbo K, Krawczyński M. Ocena skuteczności klinicznej aksetylu cefuroksymu w terapii ostrego zapalenia ucha środkowego i zatok przynosowych u dzieci. *Klin Ped* 2003; 11(1): 49-50.
12. Craig WA. Re-evaluating current antibiotic therapy. *Respir Med* 2001; 95 (Suppl A): 12-19.