

Cefalosporyny II generacji: cefuroksym sodu i aksetyl cefuroksymu w praktyce lekarskiej

Second generation cephalosporins – cefuroxime sodium and cefuroxime axetil in medical practice

dr n. med. Robert Kuthan

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 10.03.2014

Słowa kluczowe: cefalosporyny, cefuroksym sodu, aksetyl cefuroksymu.

Streszczenie: Cefuroksym jest cefalosporyną II generacji; charakteryzuje się stabilnością wobec β -laktamaz bakterijnych i szerokim spektrum aktywności wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Wykazuje bakterio-bójcze właściwości poprzez hamowanie działania enzymów odpowiedzialnych za syntezę ściany komórkowej. Lek dostępny jest w dwóch formach: cefuroksymu sodu do podawania parenteralnego oraz aksetylu cefuroksymu – proleku do podawania doustnego. Oba antybiotyki są powszechnie używane do leczenia zakażeń układu oddechowego, zakażeń skóry i tkanek miękkich, zakażeń układu moczowego. W artykule przedstawiono charakterystykę obu postaci cefuroksymu oraz ich zastosowanie w opiece ambulatoryjnej, a także szpitalnej.

Key words: cephalosporins, cefuroxime sodium, cefuroxime axetil.

Abstract: Cefuroxime is a II generation cephalosporin characterized by stability to β -lactamases and activity against a wide range of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Cefuroxime exerts a bactericidal action by inhibiting bacterial enzymes necessary for cell-wall synthesis. The drug is available in two forms: cefuroxime sodium for parenteral administration and cefuroxime axetil – an oral prodrug. These antibiotics are widely used mainly for the treatment for patients having infections of respiratory tract, skin and soft tissue, urinary tract. In this article both forms of cefuroxime are characterized and its role in general practice is presented.

Wprowadzenie

Cefuroksym jest cefalosporyną II generacji, najczęściej stosowaną w praktyce klinicznej. W opiece ambulatoryjnej główne zastosowanie znalazła doustna forma leku – aksetyl cefuroksymu. Lek ma szerokie spektrum działania i wskazań do stosowania.

Z uwagi na fakt, że większość schorzeń, z którymi zgłaszają się pacjenci do lekarza POZ, stanowią infekcje dróg oddechowych, aksetyl cefuroksymu jest jednym z częściej

przepisywanych antybiotyków. Ponadto aksetyl cefuroksymu może być chętniej stosowany przez pacjentów niż amoksylicyna z kwasem klawulanowym, z uwagi na możliwość przyjmowania leku 2 razy dziennie, zamiast 3 razy dziennie w przypadku drugiego leku [9].

Cefuroksym wykazuje oporność krzyżową z innymi cefalosporynami II generacji i metycyliną w stosunku do gronkowców. Działa synergistycznie z antybiotykami aminoglikozydowymi [8].

Cefuroksym może być łączony z chemioterapeutykami aktywnymi wobec bakterii beztlenowych, takimi jak klindamycyna, metronidazol, z makrolidami oraz chinolonami, glikopeptydami i rifampicyną [8].

Ogólna charakterystyka cefuroksymu

Cefuroksym jest antybiotykiem β -laktamowym o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, zaliczanym do cefalosporyn II generacji. Wykazuje wysoką aktywność antibakteryjną stwierdzoną *in vitro* wobec ważnych klinicznie bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych [1].

Cefuroksym sodu nie jest wchłaniany po podaniu *per os* [2]. Dopiero jego forma zestyfikowana (ester 1-acetyloksyetylowy) jest cząsteczką o zwiększonej rozpuszczalności w lipidach, co umożliwia absorpcję leku w układzie pokarmowym [3]. Cefalosporyny doustne, takie jak aksetyl cefuroksymu, cechuje szybkie i całkowite wchłanianie z przewodu pokarmowego [4].

Po podaniu doustnym forma zestyfikowana proleku jest szybko hydrolizowana przez niespecyficzne esterazy jelitowe, co skutkuje wzrostem wartości realnej minimalnego stężenia hamującego (MIC) do takiego poziomu, który jest skuteczny w stosunku do patogenów układu oddechowego (w tym szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych produkujących β -laktamazy [5]).

Aksetyl cefuroksymu jest β -laktamazo-stabilną cefalosporyną II generacji, aktywną w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, takich jak: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae* [6,7].

Biologiczna dostępność aksetylu cefuroksymu wzrasta, gdy jest podawany na początku posiłku [1].

Antybiotyk w formie doustnej wydalany jest w ok. 90% w postaci niezmienionej przez nerki i w ok. 10% z żółcią [1,8].

Jest oporny na wiele β -laktamaz klasycznych, takich jak TEM, SHV, które wytwarzane są przez szczepy bakteryjne odporne na penicyliny.

Aksetyl cefuroksymu

Spektrum aktywności aksetylu cefuroksymu

Mikroorganizmy wrażliwe na aksetyl cefuroksymu to: bakterie Gram-dodatnie (*Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes*, metycylinowrażliwe szczepy *Staphylococcus* spp., w tym *S. Aureus*), tlenowe bakterie Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, krętki *Borrelia burgdorferi*).

Do najważniejszych bakterii opornych należą: *Enterococcus* spp., *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, Gram-ujemne pałeczki niefermentujące, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia* spp. *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes*.

Farmakokinetyka aksetylu cefuroksymu

Aksetyl cefuroksymu wchłania się z przewodu pokarmowego i jest szybko hydrolizowany w błonie śluzowej jelita i we krwi.

Szybkość wchłaniania cefuroksymu z zawiesiny jest mniejsza niż przy zastosowaniu tabletek. Skutkuje to mniejszym stężeniem maksymalnym w surowicy oraz zmniejszoną biodostępnością o ok. 4-17%.

Aksetyl cefuroksymu w postaci tabletek należy przyjmować po posiłku, a w postaci zawiesiny – razem z posiłkiem w celu zapewnienia optymalnego wchłaniania.

Lek wiąże się z białkami w 33-50%, zależnie od zastosowanej metodologii oznaczenia.

Stężenia powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) wobec powszechnie występujących bakterii dla cefuroksymu w formie doustnej mogą być uzyskane w tkankach zatok przynosowych, kości, płynie stawowym, mazi stawowej, ciele szklistym oka, migdałkach podniebiennych, płynie opłucnowym, żółci, błonie śluzowej oskrzeli [10]. W przypadku stanów zapalnych opon mózgowo-rdzeniowych cefuroksym pokonuje barierę krew – mózg.

Cefuroksym *nie* jest metabolizowany, natomiast wydalany jest przez nerki. Klirens wynosi 125-148 ml/min/1,73m². Okres półtrwania leku w surowicy to 1-1,5 godz.

Ponieważ cefuroksym eliminowany jest przez nerki, nie ma potrzeby modyfikowania terapii w przypadku schorzeń wątroby.

Farmakokinetyka u kobiet, mężczyzn i dzieci powyżej 3. m.ż. jest podobna (nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących dzieci poniżej 3. m.ż.).

W przypadku zaburzeń czynności nerek zalecane jest zmniejszenie dawki cefuroksymu w zależności od klirensu.

Wskazania

Aksetyl cefuroksymu jest stosowany w następujących przypadkach zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3. m.ż.:

- ostre zapalenie ucha środkowego
- ostre paciorkowcowe zapalenia gardła i migdałków podniebiennych
- zapalenie bakteryjne zatok przynosowych
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- leczenie wczesnego stadium boreliozy
- zapalenie pęcherza moczowego
- odmiedniczkowe zapalenie nerek
- zakażenia skóry i tkanek miękkich niepowikłane.

Leczenie prowadzone jest przez 5-10 dni, średnio 7 dni.

Zgodnie z krajowymi rekomendacjami, szczególnie w przypadku zakażeń układu oddechowego, wskazane jest (jeżeli to możliwe ze względów klinicznych) stosowanie wyższych dawek cefuroksymu, np. 2 razy 500 mg przez 5 dni.

Skrócenie czasu leczenia z 10 dni do 5 dni wyższymi dawkami cefuroksymu zmniejsza ryzyko wystąpienia lekooporności, a także jest bardziej korzystne dla pacjenta (zmniejszenie wpływu antybiotyku na eradykację naturalnej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego).

Tabletki i granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne ze względu na różne czasy wchłaniania i biodostępność oraz osiąganie odpowiedniego przeciwbakteryjnego stężenia w surowicy. Nie można tych form wzajemnie zastępować na podstawie przeliczenia mg/mg [10,15].

Cefuroksym sodu

Cefuroksym sodu występuje w formie proszku. Dostępne postaci farmaceutyczne to:

- proszek do sporządzania roztworu lub zawiesiny do wstrzykiwań
- proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
- proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

Preparaty te zawierają następujące ilości leku: 0,25 g; 0,50 g; 0,75 g; 1,5 g. Dostępny jest także preparat zawierający 0,05 g cefuroksymu, przeznaczony do podawania wewnątrzgałkowego w celu zapobieżenia pooperacyjnemu zapaleniu wnętrza gałki ocznej. Cefuroksym sodu zalecany jest do stosowania u dorosłych i dzieci (w tym u noworodków od dnia urodzenia) w następujących zakażeniach:

- zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- zakażenia tkanek miękkich (zapalenie skóry, zakażenia ran, zapalenie tkanki podskórnej, róża)
- pozaszpitalne zapalenie płuc
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- profilaktyka zakażeń pooperacyjnych w obrębie przewodu pokarmowego (również przetyku), układu sercowo-naczyniowego oraz operacji ginekologicznych (w tym cesarskie cięcie) i ortopedycznych.

Jeżeli lek podawany jest w celach terapeutycznych lub profilaktycznych, a istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo współistnienia zakażenia bakteriami beztlenowymi, należy dołączyć leki skuteczne wobec szczepów beztlenowych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki substancji czynnej leczniczo zależnie od klirensu kreatyniny, aby zrównoważyć wolniejsze wydalanie leku.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania, gdyż lek jest wydalany głównie przez nerki, a więc dysfunkcja wątroby nie ma wpływu na farmakokinetykę cefuroksymu.

Sposoby podawania cefuroksymu sodu:

- wstrzyknięcie dożylnie (3-5 min), bezpośrednio do żyły
- wlew kroplowy lub infuzja ciągła (30-60 min)
- głębokie wstrzyknięcie domięśniowe.

Aktywność przeciwbakteryjna cefuroksymu sodu jest podobna do aksetylu cefuroksymu, dodatkowo obejmując *Streptococcus*

mitis (grupa *viridans*) – szczepy wrażliwe na penicylinę bezyłową (wrażliwość na penicylinę oznacza wrażliwość na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefuroksym sodu). W przypadku stwierdzenia oporności określa się lekowrażliwość na poszczególne antybiotyki.

Naturalna oporność bakterii na cefuroksym sodu jest taka sama jak na aksetyl cefuroksymu.

Farmakokinetyka cefuroksymu sodu

W przypadku szybkiej iniekcji dożylniej 1000 mg cefuroksymu sodu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce leku u mężczyzn i kobiet. Nie stwierdzono również różnic we wchłanianiu, dystrybucji i wydalaniu tego antybiotyku u osób w podeszłym wieku w stosunku do pacjentów młodszych. Ze względu na możliwość wystąpienia u osób starszych dysfunkcji układu moczowego, należy z rozmysłem dobrać dawkę i kontrolować czynność nerek.

Dystrybucja, metabolizm i eliminacja cefuroksymu sodu

Antybiotyk wiąże się z białkami w 33-50%, zależnie od zastosowanej metody oznaczenia [11]. Po domięśniowym lub dożylnym podaniu dawki 250-1000 mg średnia objętość dystrybucji waha się między 9,3 l do 15,8 l/1,73m².

Stężenia leku powyżej MIC dla powszechnie obecnych w zakażeniach szczepów bakterii mogą wystąpić w tkankach zatok przynosowych, płynie opłucnowym, płynach stawowych, żółci, ciele szklistym, błonie śluzowej oskrzeli i migdałkach.

Cefuroksym *nie* jest metabolizowany, zaś eliminowany jest w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Większość antybiotyku jest wydalana w ciągu

pierwszych 6 godz. Okres półtrwania w surowicy krwi po podaniu *i.m.* lub *i.v.* wynosi ok. 70 min. Prawie cała dawka podanego leku (85-90%) w ciągu 24 godz. odzyskiwana jest w formie niezmięnionej z moczem. Po podaniu *i.m.* lub *i.v.* dawek od 250 do 1000 mg średni klirens nerkowy zawierał się między 114 a 170 ml/min/1,73 m².

Zastosowanie aksetylu cefuroksymu w terapii zakażeń

Unifikacja stosowania

Aksetyl cefuroksymu był dopuszczony w UE do obrotu na podstawie badań i procedur poszczególnych krajów. Sposób stosowania leku różnił się w każdym z państw, co wymagało podjęcia działań celem ujednoczenia i harmonizacji informacji oraz wskazań do stosowania, które obowiązywałyby na całym obszarze Unii Europejskiej. Ujednoczeniu podlegała też ChPL, oznakowanie opakowań oraz treść ulotki dla pacjenta. Organem odpowiedzialnym za proces ujednoczenia zastosowania aksetylu cefuroksymu był Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), działający przy Europejskiej Agencji Leków (EMA). Wynik oceny ukończonej w maju 2012 r. pozwolił na poniższe ustalenia zastosowania:

- lek nie powinien być stosowany w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc i rzeżączki ze względu na brak danych epidemiologicznych dokumentujących takie wskazania
- lek powinien być stosowany u dorosłych oraz u dzieci powyżej 3. m.ż. w przypadkach: ostrego bakteryjnego zapalenia zatok, ostrego paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków, ostrego zapalenia ucha środkowego, zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zapalenia pęcherza moczowego, niepowikłanych zakażeń tkanek miękkich i skóry, wczesnej boreliozy.

Dawkowanie rekomendowane w poszczególnych jednostkach chorobowych przedstawia tab. 1.

Przeciętny czas leczenia wynosi średnio 7 dni (5-10 dni). Jak już wcześniej podano, z takich samych względów rekomendowane jest krótsze leczenie za pomocą wyższych dawek, o ile pozwala na to stan kliniczny pacjenta.

Ponieważ tabletki i granulaty cefuroksymu do sporządzania zawiesiny doustnej *nie* są biorównoważne, nie można dokonywać wzajemnego zastępowania form leku na podstawie przeliczenia mg/mg.

Dawkowanie rekomendowane w poszczególnych jednostkach chorobowych

Tabela 1

Rozpoznanie	Dorośli i dzieci o m.c. ≥ 40 kg	Dzieci o m.c. poniżej 40 kg
ostre zapalenie gardła i migdałków oraz zapalenie zatok przynosowych	2 x na dobę po 250 mg	2 x na dobę po 10 mg/kg m.c.; max. 2 x na dobę po 125 mg
ostre zapalenie ucha środkowego	2 x na dobę po 500 mg	*2 x na dobę po 15 mg/kg m.c.; max. 2 x na dobę po 250 mg
zapalenie pęcherza moczowego	2 x na dobę po 250 mg	2 x na dobę po 15 mg/kg m.c.; max. 2 x na dobę po 250 mg
odmiedniczkowe zapalenie nerek	2 x na dobę po 250 mg	2 x na dobę po 15 mg/kg m.c.; max. 2 x na dobę po 250 mg
niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	2 x na dobę po 250 mg	2 x na dobę po 15 mg/kg m.c.; max. 2 x na dobę po 250 mg

*oraz cięższe zakażenia u dzieci powyżej 2 lat

Poniżej przedstawiono dawkowanie zależnie od użytej formy leku, wieku pacjenta oraz masy ciała i schorzenia.

**Granulat: 125 mg/5ml i 250 mg/5ml
(do sporządzania zawiesiny doustnej)**

Dawkę 10 mg/kg m.c. stosuje się w większości zakażeń u:

- dzieci w wieku 3-6 miesięcy, tj. 40-60 mg 2 razy na dobę (stosuje się 2,5 ml roztworu 125 mg/5ml)
- dzieci w wieku 6-24 miesięcy, tj. 60-120 mg 2 razy na dobę (stosuje się 2,5-5 ml roztworu 125 mg/5ml)
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat, tj. 125 mg 2 razy na dobę (stosuje się 5 ml roztworu 125 mg/5 ml lub 2,5 ml roztworu 250 mg/5ml).

Dawkę 15 mg/kg m.c. stosuje się w zapaleniu ucha środkowego i w cięższych zakażeniach u dzieci i młodzieży:

- dzieci w wieku 3-6 miesięcy – 60-90 mg 2 razy na dobę (2,5 ml roztworu 125 mg/5 ml)
- dzieci w wieku od 6. m.ż. do 2. r.ż. – 90-180 mg 2 razy na dobę (5-7,5 ml roztworu 125 mg/5 ml lub 2,5 ml 250 mg/5 ml)
- dzieci w wieku od 2 do 18 lat – 180 do 250 mg 2 razy na dobę (7,5-10 ml roztworu 125 mg/5 ml lub 2,5-5 ml roztworu 250 mg/5 ml).

Choroba z Lyme (borelioza):

- dorośli i dzieci o m.c. ≥ 40 kg – 500 mg 2 razy na dobę przez 14 dni (od 10 do 21 dni)
- dzieci < 40 kg m.c. – 15 ml/kg m.c. 2 razy na dobę, maksymalnie 250 mg 2 razy na dobę przez 14 dni (10-21 dni).

W zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli u dorosłych i dzieci o m.c. ≥ 40 kg stosuje się 500 mg dwa razy na dobę.

Cefuroksym sodu, podobnie jak aksetyl cefuroksymu, z tych samych powodów poddany był ponownej ocenie przez CHMP EMA. Wyniki oceny (ukończona w 2012 r.) pozwoliły na ustalenie zaleceń stosowania cefuroksymu sodu u dorosłych i dzieci od chwili narodzin w poniższych schorzeniach: pozaszpitalne zapalenie płuc, zakażenia ran, tkanek miękkich, tkanki łącznej, róża, ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), profilaktyka zakażeń podczas zabiegów chirurgicznych w obrębie układu pokarmowego, sercowo-naczyniowego, zabiegów ortopedycznych i ginekologicznych (w tym także cesarskie cięcie).

Zgodnie z opinią CHMP EMA cefuroksym sodu *nie* powinien być dalej podawany w przypadku leczenia ciężkich zakażeń ucha, nosa i gardła, zakażeń stawów i kości, rzeżączki.

Decyzję taką podjęto na podstawie braku dostępnych danych klinicznych, które potwierdzałyby takie wskazania.

**Dawkowanie cefuroksymu sodu
rekomendowane w poszczególnych
jednostkach chorobowych**

Po harmonizacji wskazań CHMP EMA również zalecenia dotyczące stosowania cefuroksymu sodu zostały ujednoczone.

Cefuroksym sodu u osób dorosłych i dzieci powinien być podawany dożylnie w postaci iniekcji dożylnych trwającej od 3 do 5 min lub w postaci wlewów trwających od 30 do 60 min, a także w postaci głębokich iniekcji domięśniowych w dawkach adekwatnych do jednostki chorobowej [11]. W przypadkach zakażeń wywołanych przez wrażliwe szczepy (o wartości MIC ≤ 8 mg/L) z rodziny *Enterobacteriaceae*, tj. szczepy

Escherichia coli, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., zalecany schemat dawkowania to 1500 mg co 8 godz. [12].

Dawkowanie cefuroksymu sodu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc:

- dorośli i dzieci o m. c. ≥ 40 kg – 750 mg 3 razy na dobę dożylnie lub domięśniowo
- dzieci o m. c. < 40 kg oraz niemowląt > 3 . tygodnia życia – 30 do 100 mg/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych, dożylnie; w większości zakażeń dawka 60 mg/kg m.c./dobę w 3-4 dawkach podzielonych jest wystarczająca
- niemowlęta od urodzenia do 3. tygodnia życia – 30-100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 2-3 dawkach dzielonych.

Dawkowanie cefuroksymu sodu w zakażeniach tkanek miękkich (zapalenie skóry i tkanki podskórnej, zakażenia ran, róża):

- dorośli i dzieci o m.c. ≥ 40 kg – 750 mg 3 razy na dobę dożylnie lub domięśniowo
- dzieci o m.c. < 40 kg oraz niemowląt > 3 . tygodnia życia – 30 do 100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych; w większości zakażeń dawka 60 mg/kg m.c./dobę w 3-4 dawkach podzielonych jest wystarczająca
- niemowlęta od urodzenia do 3. tygodnia życia – 30-100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 2-3 dawkach dzielonych.

Dawkowanie cefuroksymu sodu w zakażeniach jamy brzusznej:

- dorośli i dzieci o m.c. ≥ 40 kg – 750 mg 3 razy na dobę dożylnie lub domięśniowo
- dzieci o m.c. < 40 kg oraz niemowląt > 3 . tygodnia życia – 30 do 100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych; w większo-

ści zakażeń dawka 60 mg/kg m.c./dobę w 3-4 dawkach podzielonych jest wystarczająca

- niemowlęta od urodzenia do 3. tygodnia życia – 30-100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 2-3 dawkach dzielonych.

Dawkowanie cefuroksymu sodu w powikłanych zakażeniach dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek):

- dorośli i dzieci o m. c. ≥ 40 kg – 1,5 g 3 razy na dobę dożylnie lub domięśniowo
- dzieci o m.c. < 40 kg oraz niemowląt > 3 . tygodnia życia – 30 do 100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych; w większości zakażeń dawka 60 mg/kg m.c./dobę w 3-4 dawkach podzielonych jest wystarczająca
- niemowlęta od urodzenia do 3. tygodnia życia – 30-100 mg dożylnie/kg m.c./dobę w 2-3 dawkach dzielonych.

Dawkowanie cefuroksymu sodu w zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli:

- dorośli i dzieci o m.c. ≥ 40 kg m.c. – 750 mg dożylnie lub domięśniowo co 8 godz.

Dawkowanie cefuroksymu sodu w ciężkich zakażeniach u dorosłych i dzieci o m.c. ≥ 40 kg

- 750 mg co 6 godz. dożylnie
- 1,5 g dożylnie co 8 godz.

Dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom w chirurgii układu pokarmowego, ortopedii i ginekologii (w tym cesarskie cięcie):

- w czasie wprowadzania do znieczulenia – 1,5 g dożylnie (dawkę leku można uzupełnić po 8 i 16 godz. dawkami po 750 mg podanymi domięśniowo).

Dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom w chirurgii układu naczyniowo-sercowego i chirurgii przełyku:

- w czasie wprowadzania do znieczulenia 1,5 g dożylnie, a następnie 750 mg doustnie co 8 godz. przez 24 godz.

U pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zmniejszenie dawki leku, aby zrównoważyć jego zwolnione wydalanie.

Przeciwwskazania i działania uboczne stosowania aksetylu cefuroksymu

Przeciwwskazania do podawania **aksetylu cefuroksymu** to nadwrażliwość na cefuroksym lub na substancje pomocnicze zawarte w leku, nadwrażliwość na antybiotyki cefalosporynowe oraz ciężka nadwrażliwość na inne antybiotyki β-laktamowe (penicylina, karbapenemy, monobaktamy) w wywiadzie.

Podczas leczenia choroby z Lyme (borelioza) aksetylem cefuroksymu (ale nie cefuroksymem sodu) możliwe jest wystąpienie reakcji Jarischa-Herxheimera, wynikającej z działania leku na komórki *Borrelia burgdorferii*. Reakcja ta jest częsta i ustępuje samoistnie.

Podczas stosowania aksetylu cefuroksymu może wystąpić nadmierny wzrost *Candida* spp. oraz drobnoustrojów niewrażliwych na lek, takich jak *Clostridium difficile* i *Enterococcus* spp. Należy wówczas bezwzględnie przerwać leczenie tym antybiotykiem.

Może również wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem tego szerokospektralnego antybiotyku. Przebieg schorzenia może być różny: lekki lub nawet zagrażający życiu. Należy zwrócić szczególną uwagę na nasilenie objawów u tych pacjentów, u których

w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła biegunka. Trzeba wówczas rozważyć przerwanie terapii i ewentualnie wykonać badanie mikrobiologiczne w celu wykrycia zakażenia, którego czynnikiem etiologicznym jest *C. difficile*, a w przypadku wyniku dodatniego – rozważyć właściwe leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Lek zawiera substancje pomocnicze, które mają znaczenie: w przypadku pacjentów z cukrzycą, ze względu na zawartość sacharozy w 5 ml do 12,2 g sacharozy w pojedynczej dawce w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny, w przypadku pacjentów alergicznych, ze względu na zawartość parabenów mogących indukować reakcje alergiczne. Lek może mieć też wpływ na test diagnostyczny: w teście Coombsa może powodować wyniki fałszywie dodatnie i wpływać na próby krzyżowe krwi. Lek może wpływać na fałszywie ujemne wyniki testów służących do oznaczania poziomu glukozy. Dlatego oznaczanie poziomu glukozy u pacjentów z cukrzycą powinno być przeprowadzone z użyciem oksydazy glukozowej lub heksokinazy.

Wyżej wymienione przeciwwskazania i działania uboczne dotyczą też **solii sodowej cefuroksymu** (poza reakcją Jarischa-Herxheimera związaną z podawaniem aksetylu cefuroksymu).

Ponadto nie należy stosować cefuroksymu sodu w przypadkach zakażeń w obrębie jamy brzusznej, wywołanych Gram-ujemnymi bakteriami niefermentującymi (np. *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.).

W stosowaniu cefuroksymu sodu należy wziąć pod uwagę zawartość sodu w leku w przypadku pacjentów/chorych, u których monitorowany jest poziom jonów sodu.

Interakcje różnego typu dotyczące aksetylu cefuroksymu

Z probenecydem, w związku z wydalaniem leku przez nerki, w znacznym stopniu zwiększa się stężenie maksymalne w surowicy oraz $T_{1/2}$ w fazie eliminacji.

Cefuroksym poprzez wpływ na florę jelitową powoduje mniejsze wchłaniania estrogenów, co w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może zmniejszyć ich skuteczność w różnym stopniu.

W przypadku stosowania leków alkalinizujących sok żołądkowy dochodzić może do zmniejszenia biodostępności aksetylu cefuroksymu, co z kolei może skutkować zmniejszeniem wchłaniania leku po posiłku.

Stosowanie leku jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może powodować wzrost międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Działania niepożądane i częstotliwość ich występowania

Często (tj. z częstotliwością $\geq 1/100$ przypadków) podczas stosowania aksetylu cefuroksymu mogą wystąpić: eozynofilia, biegunka, nudności, ból brzucha, bóle głowy i zawroty, przejściowy wzrost wartości AST i ALT, nadmierny wzrost *Candida* spp.

Niezbyt często (tj. z częstotliwością $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$ przypadków) dochodzi do: wysypki skórnej, wymiotów, małopłytkowości, dodatniego odczynu Coombsa, leukopenii (często o wyraźnym nasileniu).

Na podstawie dostępnych danych nie udało się oznaczyć częstotliwości występowania innych reakcji niepożądanych po zastosowaniu aksetylu cefuroksymu, takich jak: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, nadmierny wzrost *C. difficile*, żółtaczka (głównie zastoinowa), zapalenie wątroby, niedokrwistość hemolityczna, pokrzywka, ru-

mień wielopostaciowy, świąd, obrzęk naczyńioruchowy, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.

Stosowanie aksetylu cefuroksymu w czasie ciąży i karmienia piersią

Badanie na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka, płodu, a także na poród i dalszy rozwój noworodka. Lek przepisywany jest kobiecie ciężarnej tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści są większe niż ryzyko.

Cefuroksym przenika w niewielkim stopniu do pokarmu kobiecego, niemniej jego stosowanie należy ograniczyć do wyjątkowych przypadków albo przerwać karmienie piersią (nie jest możliwe wykluczenie ryzyka biegunki oraz zakażenia grzybiczego błon śluzowych).

Badania na zwierzętach wykazały, że lek nie ma wpływu na płodność. Badania dotyczące działań psychomotorycznych leku na organizm człowieka nie były prowadzone. Jednakże ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy należy zachować ostrożność podczas obsługi maszyn i urządzeń wszelkiego typu.

Przeciwwskazania i działania niepożądane cefuroksymu sodu

Przeciwwskazania

Cefuroksymu sodu nie należy podawać w przypadku zakażeń bakteriami niefermentującymi Gram-ujemnymi w obrębie jamy brzusznej.

Przy podaniu cefuroksymu sodu w dużych dawkach jednocześnie z lekami moczopędnymi lub antybiotykami aminoglikozydowymi (nefrotoksyczne) należy zachować ostrożność, ponieważ występowały przypadki zaburzeń w czynności nerek. Natomiast u osób w podeszłym wieku lub pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła niewydolność nerek – należy monitorować ich czynność. Inne

przeciwwskazania i działania uboczne są takie same jak w przypadku aksetylu cefuroksymu.

Działania niepożądane

Podczas stosowania cefuroksymu sodu często (tj. z częstotliwością $\geq 1/100$ przypadków) mogą wystąpić: eozynofilia, neutropenia, obniżenie stężenia hemoglobiny, przejściowy wzrost wartości AST i ALT, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często (tj. z częstotliwością $\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$ przypadków) dochodzi do: zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wysypki skórnej, pokrzywki, świądu, leukopenii, przejściowego wzrostu poziomu bilirubiny.

Nie jest znana (lub nie mogła być oznaczona) częstotliwość wystąpienia: nadmierne go wzrostu *C. difficile* i *C. albicans*, rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, rumienia wielopostaciowego, obrzęku naczynioruchowego, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, zespołu Stevensa-Johnsona, anafilaksji, zapalenia nerek, zapalenia naczyń skóry, gorączki polekowej, niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości, wzrostu poziomu kreatyniny, wzrostu stężenia azotu mocznikowego, zmniejszenia klirensu kreatyniny.

Terapia sekwencyjna – cefuroksym sodu/aksetyl cefuroksymu

Dzięki dostępności cefuroksymu w dwóch formach, jako sól sodowa i aksetyl, możliwe było stosowanie terapii sekwencyjnej, tj. zmiany podawania leku z iniekcyjnej/dożylniej lub domięśniowej na doustną. Taki sposób podawania leku i skuteczność tej terapii zostały opisane w licznych pracach naukowych [13,14]. Także w polskich wytycznych „Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010” [15] znalazła się informacja dotycząca leczenia sekwencyjnego cefuroksymem

w przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci i dorosłych.

Jednakże rewizja zaleceń do stosowania cefuroksymu, opublikowana przez EMA w 2012 r., *nie* zaleca opcji leczenia sekwencyjnego (tj. przechodzenia od podawania pozajelitowego do doustnego) u wszystkich pozajelitowego pacjentów, co związane jest m.in. z różną biodostępnością leku przy zmianie soli sodowej cefuroksymu na aksetyl [10,11] oraz niepokrywaniem się zarejestrowanych wskazań obu form i soli leku (np. brak wskazań do leczenia w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc formą doustną antybiotyku, czyli aksetylem cefuroksymu).

Zastosowanie cefuroksymu u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki β -laktamowe

Przez lata utrzymywał się pogląd, że nie należy podawać cefalosporyn pacjentom, u których występuje nadwrażliwość na antybiotyki β -laktamowe, co w konsekwencji wymuszało przepisanie leku z innej grupy. Podstawa takiego stwierdzenia była związana z podobieństwem strukturalnym antybiotyków β -laktamowych i cefalosporyny, a także z wynikami testów skórnych wykonanych u osób uczulonych, które wykazywały występowanie nadwrażliwości u ponad połowy badanych.

Jednakże wyniki tych badań opublikowanych w latach 60. i 70. XX w. nie znajdują potwierdzenia w nowszych badaniach klinicznych. Ma to związek z faktem, że obserwowane reakcje nadwrażliwości dotyczyły głównie pierwszych cefalosporyn I generacji, a także z tym, że w czasie produkcji ówczesne cefalosporyny nie były dostatecznie oczyszczane i zawierały śladowe ilości penicyliny. Obecnie takie stanowisko jest kwestionowane.

W świetle nowszych badań alergia na cefalosporyny u osób z potwierdzoną nadwrażliwością na penicylinę wynosi ok.

4,5%; u pacjentów bez wykonanego testu skórno – 8-12%, a u pacjentów z ujemnym wynikiem testu skórno na alergię na penicylinę – nadwrażliwość na cefalosporyny wyniosła tylko 0,6% [16,17].

Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości typu I (anafilaksja) na cefalosporyny u pacjentów uczulonych na penicyliny wynosi nie więcej niż 10%. Dotyczy to głównie I generacji cefalosporyn. W przypadku wyższych generacji antybiotyków z tej grupy ryzyko to jest znacznie niższe, tym samym leki te mogą być bezpiecznie podawane pacjentom. Cefalosporyny nie powinny być podawane tylko tym chorym, u których stwierdzono reakcję nadwrażliwości typu I na tę grupę leków. Należy również mieć na uwadze fakt, że wielokrotnie pacjenci zgłaszają nadwrażliwość na cefalosporyny, a w rzeczywistości są to działania niepożądane leku, takie jak biegunka, mdłości czy ból głowy.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych antybiotyków, tak i w przypadku cefuroksymu działanie leku nie ogranicza się jedynie do bakterii, które wywołały zakażenie, ale również wpływa na prawidłową mikroflorę przewodu pokarmowego, a także na florę fizjologiczną pochwy u kobiet. Może to prowadzić do wystąpienia zaburzeń jelitowych, głównie pod postacią biegunek poantybiotykowych oraz zakażeń grzybiczych błon śluzowych, najczęściej o etiologii *Candida spp.* W celu przeciwdziałania wystąpieniu tych zdarzeń konieczne jest, aby pacjent zarówno w trakcie antybiotykoterapii, ale również po jej zakończeniu przyjmował preparaty probiotyczne. Na rynku dostępnych jest szereg produktów. Zawierają one jeden lub kilka gatunków bakterii wchodzących w skład fizjologicznej mikroflory przewodu pokarmowego. Głównie są to bakterie kwasu mlekowego, ale dostępne są także preparaty zawierające grzyby drożdżopodobne *Saccharomyces boulardii*. Preparaty

te mogą również zawierać prebiotyki, substancje promujące wzrost bakterii probiotycznych – wówczas określane są mianem synbiotyków.

Wyboru środka probiotycznego pacjent może dokonać samodzielnie lub skorzystać z pomocy farmaceuty czy lekarza. Ważne jest, aby przyjmować probiotyk o potwierdzonej skuteczności i gwarantowanej jakości. Takimi właściwościami cechują się preparaty dostępne w aptekach, które określane są niekiedy mianem probiotyków farmaceutycznych, w odróżnieniu od probiotyków spożywczych, dostępnych w zwykłych sklepach, których właściwości mogą być różne od deklarowanych przez producenta, co związane jest z warunkami przechowywania oraz obecnością innych dodatków, np. wsadów owocowych.

Piśmiennictwo

1. William F., Marshall J., Blair E. The cephalosporins.. Mayo Clin Proc 1999, 74: 187-195.
2. Stoeckel K., Hayton W., Edwards D. Clinical pharmacokinetics of oral cephalosporins. Antibiot Chemother 1995, 47: 34-71.
3. Foord R. Cefuroxime: human pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 1976, 9:741-747.
4. Powell D., James N., Ossi M. i wsp. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil suspension in infants and children. Antimicrob Agents Chemother 1991, 35: 2042-2045.
5. Jorgensen J., Doerma G., Maher L. i wsp. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae in the United States. Antimicrob Agents Chemother 1990, 34: 2075-2080.
6. Dhumal R., Biradar V., Yamamura S. i wsp. Preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles by sonoprecipitation for enhancement of bioavailability. Eur J Pharm Biopharm 2008, 70: 109-115.
7. Jelińska A., Dudzińska I., Zając M. i wsp. The stability of the amorphous form of cefuroxime axetil in solid state. J Pharm Biomed Anal 2006, 41: 1075-1081.
8. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna cz. II. Kompendium antybiotyków. 2002. Wyd. α-medica press. ss. 101-104.
9. Lari A., Alinejad F., Alaghebandan R. i wsp. Comparison of cefuroxime and co-amoxiclav in the treatment of acute sinusitis in a sample of the Iranian population. Infesz Med 2012, 4: 251-255.
10. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/References_document/zinnat_30/WC500127795.pdf
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/References_document/zinacef_30/WC500127791.pdf
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. <http://www.eucast.org>
13. Flaming J., Knockaert D., Meijers B. i wsp. Sequential therapy with cefuroxime and cefuroxime-axetil for community-acquired lower respiratory tract infection in the oldest old. Aging Clin Exp Res 2008, 20(1): 81-86.
14. Scott L., Ormrod D., Goa K. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. Drugs 2001, 61(10): 1455-1500.
15. <http://www.korid.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>
16. Kelkar P., Li J. Cephalosporin allergy. N Eng J Med 2001, 345: 804-809.
17. Sonak D., Solensky R. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 2004, 113 (6): 1220-1222.

dr n. med. Robert Kuthan
e-mail: rkuthan@yahoo.com