



prof. dr hab. n. med. Anna
Doboszyńska

Klinika Pulmonologii,
Warmińsko-Mazurskie
Centrum Chorób Płuc
w Olsztynie

Cefiksym – doustna cefalosporyna III generacji

Cefixime – 3rd generation oral cephalosporin

Prof. dr hab. n. med. Anna Doboszyńska

Klinika Pulmonologii, Warmińsko-Mazurskie Centrum Chorób Płuc w Olsztynie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Doboszyńska

WSTĘP

Antybiotyki to jedna z najczęściej stosowanych grup leków. Najczęściej stosowane są antybiotyki β -laktamowe, z których pierwszym jest penicylina. Pierwszy raz występowanie substancji hamujących rozwój niektórych bakterii chorobotwórczych opisał w 1897 r. francuski lekarz wojskowy Ernest Duchesne, jednak nie udało mu się wyizolować substancji odpowiedzialnej za zahamowanie wzrostu bakterii. Zmarł na gruźlicę w 1912 r. Podobnych obserwacji dokonał Aleksander Fleming, który wraz z Howardem Floreyem oraz Ernstem Chainem w 1938 r. wyizolował z pleśni czynny składnik hamujący wzrost bakterii, a rok później założył pierwszą na świecie wytwórnię penicyliny. Za swoje odkrycie badacze otrzymali w 1945 r. Nagrodę Nobla [1].

Działanie wszystkich antybiotyków z tej grupy opiera się na hamowaniu budowy ściany komórkowej bakterii. Głównym składnikiem ściany komórkowej jest muramina. Ten peptydoglikan jest zbudowany z dwóch aminocukrów: kwasu N-acetylmuraminowego i N-acetyloglukozaminy. Końcowe fragmenty łańcucha peptydowego muraminy, które stanowi D-alanylo-D-alanina, tworzą połączenie pod wpływem transpeptydazy z wydzieleniem jednej cząsteczki D-alaniny.

Antybiotyki β -laktamowe hamują tworzenie muraminy poprzez inaktywację transpeptydaz, a także karboksypeptydaz i endopeptydaz, które uczestniczą w procesie powstawania muraminy. Nieprawidłowa budowa ściany bakterii powoduje zwiększenie

STRESZCZENIE

Cefiksym jest półsyntetycznym antybiotykiem β -laktamowym, cefalosporyną III generacji do stosowania p.o. Wykazuje działanie bakteriobójcze, mechanizm działania polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Spektrum działania: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*.

Omówiono wskazania do zastosowania cefiksymu: leczenie zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje u dorosłych, młodzieży i dzieci po 6. m.ż.

Wskazania u dorosłych chorych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc, zapalenie dolnych dróg moczowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie gardła.

W artykule opisano trzy przypadki zastosowania cefiksymu u osób dorosłych chorujących na przewlekłe zapalenie oskrzeli, ostre zapalenie zatok obocznych nosa i w zakażeniu dróg moczowych.

SŁOWA KLUCZOWE

cefalosporyny, cefiksym, mechanizm działania, wskazania do zastosowania

jej przepuszczalności i aktywację enzymów autolitycznych, co prowadzi do zniszczenia bakterii. Antybiotyki różnią się między sobą spektrum działania przeciwbakteryjnego. Poza penicylinami w tej grupie związków można wyróżnić cefalosporyny, karbapenemy oraz monobaktamy.

CEFALOSPORYNY

W praktyce klinicznej cefalosporyny dzielą się na pięć generacji w zależności od spektrum działania przeciwko bakteriom tlenowym, Gram(+) i Gram(-). Z pewnymi wyjątkami im niższa generacja cefalosporyn, tym większa jest ich aktywność przeciwko bakteriom Gram(+), a im wyższa generacja cefalosporyn, tym większa aktywność wobec bakterii Gram(-) [2].

Wskazaniem do stosowania cefalosporyn I generacji są zakażenia ziarniakami Gram(+), w tym MSSA oraz paciorkowcami. Cefalosporyny II generacji wykazują silniejsze działanie na liczne szczepy *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* oraz *Moraxella catarrhalis*, ale słabiej od cefalosporyn III generacji działają na bakterie Gram(-).

Cefalosporyny III generacji charakteryzują się opornością na β -laktamazy bakterii Gram(-) i są wysoce aktywne przeciwko infekcjom spowodowanym przez *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*), a także przez *Neisseria* i *H. influenzae*. Antybiotyki z tej grupy są lekami z wyboru w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanego przez bakterie Gram(-) i z podejrzeniem infekcji *Enterobacteriaceae*. Cefalosporyny III generacji mogą być także korzystną alternatywą dla stosowania antybiotyków aminoglikozydowych w leczeniu infekcji spowodowanych bakteriami Gram(-), zwłaszcza u chorych z zaburzeniami czynności nerek [3].

Cefalosporyny IV generacji mają podobną aktywność do cefalosporyn III generacji z większą aktywnością w stosunku do bakterii Gram(-) z indukowaną chromosomalną β -laktamazą V generacji – aktywność wobec metycyloopornych gronkoców, opornych na penicylinę pneumokoków i jelitowych bakterii Gram(-) [3].

Wszystkie cefalosporyny uzyskują terapeutyczne stężenia w opłucnej, osierdziu, otrzewnej i w płynie stawowym, a także w moczu. Cefalosporyny III generacji uzyskują stężenia terapeutyczne również w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwłaszcza u chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Wobec nadużywania antybiotyków i powstawania antybiotykooporności antybiotyki o szerokim zakresie działania rezerwuje się dla szczególnych przypadków, a w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie antybiotyków o możliwie wąskim zakresie działania. W przypadku alergii na penicylinę i dobrej tolerancji cefalosporyn doustne preparaty III generacji są wskazane w ambulatoryjnym leczeniu zakażeń zarówno układu oddechowego, jak i moczowego.

CEFIKSYM

Jednym z antybiotyków cefalosporynowych III generacji jest cefiksym. Przewagę cefiksymu stanowią możliwość podawania doustnego i zakres działania obejmujący bakterie Gram(-), dlatego zaleca się go w zakażeniach wywołanych przez *N. gonorrhoeae* (w tym w rzeżączce, rzeżączkowym zapaleniu stawów i rzeżączce rozsianej), w zakażeniach dróg moczowych (w tym u niemowląt w pierwszych 3 miesiącach życia) oraz w czerwonce bakteryjnej (biegunka wywołana przez szczepy z rodzaju *Shigella*) [4, 5].

Cefiksym ma długi czas półtrwania, co pozwala na dawkowanie raz dziennie. W wielu badaniach udowodniono jego skuteczność u chorych z zakażeniem dolnych dróg oddechowych. W pracach porównujących działanie różnych antybiotyków wykazano podobną skuteczność cefiksymu do amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub bez niego, cefakloru, aksetylu cefuroksymu i klarytromycyny [6].

Cefiksym działa bakteriobójczo na:

- bakterie Gram(+): *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*
- bakterie Gram(-): *H. influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* i pozostałe

ABSTRACT

Cefixime is a semi-synthetic β -lactam antibiotic, 3rd generation cephalosporin for p.o. It has a bactericidal effect, the mechanism of action is to inhibit the biosynthesis of the bacterial cell wall. Spectrum of activity: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*.

Indications for the use of cefixime are discussed: treatment of infections caused by susceptible microorganisms in adults, adolescents and children after 6 months of age.

Indications for adult patients: exacerbation of chronic bronchitis, community acquired pneumonia, inflammation of the lower urinary tract, pyelonephritis, otitis media, sinusitis, pharyngitis.

The article describes three cases of the use of cefixime in adults suffering from chronic bronchitis, acute sinusitis and urinary tract infection.

KEY WORDS

cephalosporins, cefixime, mechanism of action, indications for use

Proteus spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, jak też *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus* oraz *Serratia marcescens*.

Na działanie cefiksymu odporne są:

- bakterie Gram(+): *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp.*, większość szczepów gronkowców (koagulazujących i koagulazododatnich)
- bakterie Gram(-) z rodzaju *Pseudomonas*
- większość bakterii beztlenowych [7].

Wskazania do stosowania cefiksymu to:

- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO)
- pozaszpitalne zapalenie płuc
- zapalenie dolnych dróg moczowych
- odmiedniczkowe zapalenie nerek
- zapalenie ucha środkowego
- zapalenie zatok
- zapalenie gardła [8].

OPISY PRZYPADKÓW

PRZYPADEK 1.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli

45-letni mężczyzna palący papierosy (ok. 30 paczkolet) zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu gorączki do 38°C, kaszlu z odkrztuszaniem śluzowo-ropnej wydzieliny i niewielkiej duszności w czasie wysiłku (wchodzi bez odpoczynku po schodach do mieszkania na trzecie piętro). Kaszel z odkrztuszaniem utrzymuje się od ok. 2 lat, a obecne nasilenie dolegliwości – od ok. 5 dni.

Z wywiadu: choroby przebyte – wieku dziecięcego, poza tym nie chorował, nie leżał w szpitalu, nie przyjmuje na stałe żadnych leków. 3 tygodnie wcześniej miał wykonaną spirometrię (w centrum handlowym) – bez cech obturacji.

W badaniu przedmiotowym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono dość liczne furczenia nad płucami oraz tachykardię do 110/min. Ciśnienie krwi obwodowej prawidłowe; saturacja 95%; temperatura ciała 37,5°C. Zlecono antybiotyk cefiksym (cefalosporyna III generacji) w dawce raz dziennie 1 tabl. (400 mg) przez 7 dni, dodatkowo lek wykrztusny i mukolityczny. Po 2 dniach miała miejsce kontrola telefoniczna. Poinformowano, że jeśli dolegliwości nie ustąpią, wskazane są RTG klatki piersiowej (wykluczenie zapalenia płuc) i badania laboratoryjne w celu oceny wskaźników stanu zapalnego. W razie poprawy zalecono kontynuację leczenia.

Rozpoznanie: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli u osoby palącej papierosy. Po 2 dniach w czasie rozmowy telefonicznej ustalono, że gorączka ustąpiła, kaszel utrzymuje się

nadal, płwocina – obecnie w ciągu dnia – śluzowa, rano – ropna, duszność (-). Zalecono utrzymanie przez 7 dni stosowania antybiotyku i dalsze przyjmowanie leku wykrztusnego. Przewlekłe zapalenie oskrzeli jest rozpoznawane, gdy pacjent kaszle i wykrztusza wydzielinę przez kolejne 3 miesiące w ciągu 2 lat. Najczęściej dotyczy osób palących papierosy. Zaostrzenia choroby i dalsze palenie papierosów mogą doprowadzić do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Po ustąpieniu zaostrzenia choroby przeprowadzono z pacjentem rozmowę wyjaśniającą jej przyczyny i możliwe dalsze konsekwencje. Zachęcono do rzucenia palenia.

PRZYPADEK 2.

Ostre zapalenie zatok obocznych nosa

30-letni mężczyzna, wielokrotnie w przeszłości leczony z powodu zapalenia zatok obocznych nosa (w dzieciństwie kilkukrotne punkcje zatok), zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu bólów głowy nasilających się przy ruchach, zwłaszcza przy pochylaniu się, stanów podgorączkowych, uczucia zatkanego nosa i drapania w gardle. Poza zapaleniem zatok wcześniej nie był leczony. W badaniu przedmiotowym: niewielki obrzęk okolic oczodołów i powiek, bolesność przy opukiwaniu czoła i okolic nosa, drożność nosa upośledzona obustronnie, na tylnej ścianie gardła obecna wydzielina, gardło przekrwione, migdałki bez nalotów. Płuca i serce bez odchyień. Temperatura ciała 37,5°C; RR = 120/80 mmHg; czynność serca 88/min. Wobec nasilenia objawów zlecono antybiotyk (cefiksym raz dziennie 400 mg) przez 7 dni. W razie utrzymywania się dolegliwości polecono skierowanie się do laryngologa, podobnie przy kolejnym nawrocie dolegliwości. Zapalenie zatok przynosowych rozpoznaje się na podstawie występowania objawów i ewentualnie badania tomografii komputerowej zatok, a także stwierdzenia niedrożności ujść zatok przynosowych i przewodów nosowych. Ostre zapalenie zatok, najczęściej bakteryjne, trwa do 12 tygodni i objawy ustępują całkowicie. Przewlekłe zapalenie zatok trwa ponad 12 tygodni i objawy nie cofają się całkowicie.

PRZYPADEK 3.

Zakażenie układu moczowego

76-letnia kobieta, pensjonariuszka domu opieki, zgłosiła lekarzowi dolegliwości dyzuryczne, które pojawiły się w dniu poprzednim. Ostatnio podobne dolegliwości występowały przed blisko miesiącem, wtedy ustąpiły – pacjentka brała lek, ale nie pamięta jaki (prawdopodobnie ziołowy, bo nie ma na ten temat informacji w dokumentacji). Ponadto jest leczona z powodu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Badania laboratoryjne, wykonane 2 dni wcześniej, wykazały niewielkie zwiększenie stężenia CRP, zmienny bakteriomocz z krwinkomoczem i prawidłową funkcję nerek. W badaniu przedmiotowym

objaw Goldflama obustronnie ujemny, bolesność uciskowa w rzucie pęcherza moczowego, poza tym bez istotnych nieprawidłowości. Temperatura 37°C; RR = 125/80 mmHg; czynność serca 88/min. Po pobraniu moczu na posiew zlecono cefiksym raz dziennie 400 mg przez 10 dni. W otrzymanym wyniku posiewu stwierdzono obecność *E. coli*, wrażliwe na cefiksym. Leczenie zakończono po 10 dniach. Objawy ustąpiły całkowicie. Zalecenia: wypijanie co najmniej 1,5 l płynów, oddawanie moczu od razu po wystąpieniu parcia, niestosowanie dodatków do kąpieli (płynów, gałek bąbelkowych).

PODSUMOWANIE

Zakażenia górnych dróg oddechowych są jedną z częstszych przyczyn zgłaszania się do lekarza. U osób wcześniej zdrowych

najczęstszą przyczyną są wirusy. W tych sytuacjach leczenie antybiotykiem jest nieskuteczne, a w większości przypadków szkodliwe. W zakażeniach bakteryjnych, zwłaszcza u chorych z zakażeniem dolnych dróg oddechowych lub z bakteryjnymi zaostrzeniami chorób przewlekłych, takimi jak PZO lub POChP, zastosowanie antybiotyków jest konieczne.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Anna Doboszyńska
Klinika Pulmonologii, Warmińsko-Mazurskie Centrum Chorób Płuc w Olsztynie
10-357 Olsztyn, ul. Jagiellońska 78
tel. 89 532 29 85
e-mail: anna.doboszynska@uwm.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Chmielewski M. Historia odkrycia penicyliny, PAN, 14.01.2009.
2. Harrison ChJ, Bratcher D. Cefalosporyny. *Pediatrics po Dyplomie*. 2010; 14(1): 44-53.
3. Letourneau AR. Cephalosporins UpTo Date (access: 12.06.2022).
4. Markham A, Brogden RN. Cefixime. A review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. *Drugs*. 1995; 49(6): 1007-22. <http://doi.org/10.2165/00003495-199549060-00010>.
5. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4): 1-187. <http://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.
6. Cunha BA. Third-generation cephalosporins: a review. *Clin Ther*. 1992; 14(5): 616-52; discussion 615.
7. Kuchar E. Jakie są wskazania do doustnego podania cefalosporyny III generacji (cefiksymu) w świetle aktualnych zaleceń? *MP* 24.09.2021.
8. Charakterystyka produktu leczniczego – rejestry medyczne (access: 12.06.2022).