

И.Б. Щербак

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Цефодокс в терапии бронхолегочных заболеваний у взрослых и детей: клиническая эффективность и безопасность

Болезни органов дыхания представляют серьезную медико-социальную проблему, являясь одной из важнейших причин утраты трудоспособности и преждевременной смертности населения во всем мире (Фещенко Ю.И., 2012). По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекции нижних дыхательных путей занимают 3-е место среди основных болезней, уносящих наибольшее количество человеческих жизней, после ишемической болезни сердца и инсульта (World Health Organization, 2013). Острый бронхит поражает приблизительно 5% взрослого населения ежегодно, причем 82% случаев происходят в осенне-зимний период (Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd, 2006). Особое место среди респираторной патологии занимает пневмония, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью, а также существенными экономическими потерями вследствие этого заболевания. Отмечено, что около 75% всех назначений антибиотиков приходится на инфекции дыхательных путей. В этой связи представляется чрезвычайно актуальной своевременная диагностика и разработка подходов к рациональной антибактериальной терапии респираторных инфекций, прежде всего пневмонии как патологии, имеющей наибольшее медико-социальное значение (Синопальников А.И., 2000). Последнее подразумевает выбор препарата/комбинации препаратов, активных в отношении предполагаемых патогенов, с хорошей фармакокинетикой, доказанной клинической эффективностью и безопасностью, минимальным риском межлекарственных взаимодействий и удобством применения, включающим небольшую кратность применения в сутки, непродолжительный курс лечения и наличие парентеральных и пероральных форм для проведения ступенчатой терапии (Фещенко Ю.И., 2012).

Цефодокс: дружественный, благодаря технологии prodrug

В настоящее время одной из актуальных проблем антибиотикотерапии является развитие антибиотикоассоциированных нарушений микрофлоры кишечника, в связи с чем рекомендовано применение антибактериальных препаратов для приема внутрь в виде пролекарства (англ. prodrug). Активация последнего происходит после абсорбции в тонком кишечнике путем отщепления неактивной частицы препарата (Абатуров А.Е. и соавт., 2011). К таким лекарственным средствам относится β-лактамный антибиотик III поколения для перорального применения Цефодокс («Pharma International», Иордания). Наличие в просвете кишечника неактивной его формы — цефподоксима проксетила — позволяет практически исключить непосредственное воздействие на микробиоценоз кишечника и риск развития дисбиоза (Аряев Н.Л. и соавт., 2009; Боярская Л.Н. и соавт., 2009).

Безопасность цефподоксима проксетила для микробиологического биотопа толстого кишечника подтверждена результатами исследования Л.Н. Боярской и соавторов (2009) с участием 20 детей в возрасте от 15 мес до 5 лет, получавших лечение по поводу бактериальных осложнений острых респираторных заболеваний (обструктивный бронхит, острый стенозирующий ларинготрахеит, внебольничная пневмония, гнойный отит и синусит). Обоснова-

нием для назначения цефалоспоринов III поколения было наличие обстоятельств, исключающих применение пенициллинов и цефалоспоринов I–II поколения. Длительность антибактериальной терапии составила 5–10 дней. Показано отсутствие клинически значимого негативного воздействия на микробиоценоз кишечника изучаемого антибактериального препарата с характеристиками пролекарства.

Спектр действия цефподоксима охватывает микроорганизмы, наиболее часто вызывающие заболевания органов дыхательной системы: чувствительные грамположительные и грамотрицательные бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазу) и др. (Компендиум — лекарственные препараты, 2013). Его бактерицидный эффект обусловлен угнетением синтеза компонентов бактериальной стенки микроорганизмов. Препарат быстро проникает и создает высокие концентрации в легких, плевральной жидкости, оказывая быстрый и выраженный терапевтический эффект, что позволяет сократить пребывание пациента в стационаре (Фещенко Ю.И., 2012).

Цефодокс при внебольничной пневмонии у взрослых: результаты исследований

При внебольничной пневмонии Цефодокс показан к применению как самостоя-

тельно, так и в схемах ступенчатой (step-down) терапии.

В исследовании, проведенном на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (Киев), показана эффективность антибактериальной терапии у 30 пациентов с внебольничной пневмонией II и III клинических групп в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. № 128, получавших цефтриаксон внутривенно по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием цефподоксима проксетила по 200 мг 2 раза в сутки на протяжении 4–7 дней (в зависимости от состояния). При этом обострений сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и др.) в течение исследования не отмечено (Фещенко Ю.И., 2012).

По данным многоцентрового исследования ЦЕНТР (Цефодокс в лечении внебольничных пневмоний: Тактика у взрослых) с участием 87 пациентов с внебольничной пневмонией с нетяжелым течением (III группа), госпитализированных в терапевтические отделения Винницы, Донецка и Запорожья, ступенчатая терапия с применением препаратов цефалоспоринового ряда II–III поколения парентерально, а затем перорально (препарат Цефодокс в дозе по 200 мг 2 раза в сутки) оказалась эффективной в 93,1% случаев, независимо от наличия сопутствующих

заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек) и характера возбудителя. Продемонстрирована высокая эффективность лечения и при наличии сопутствующего сахарного диабета 2-го типа, а также у больных в возрасте старше 65 лет. Лечение отличалось хорошей переносимостью: умеренно выраженные побочные эффекты развились лишь у 2 (2,3%) пациентов, необходимости отмены препарата из-за побочных эффектов не возникло. По заключению авторов, Цефодокс представляет собой эффективный и безопасный антибактериальный препарат для лечения пациентов с внебольничной пневмонией (Дядык А.И. и соавт., 2009).

Цефодокс в терапии бактериальных инфекций дыхательных путей у детей

Основой лечения бактериальных инфекций дыхательных путей у детей является адекватная антибиотикотерапия (Аряев Н.Л. и соавт., 2009). В лечении пневмонии у детей препараты цефалоспоринового ряда в настоящее время занимают одну из лидирующих позиций среди антибактериальных препаратов первой линии, что объясняется широким спектром их антимикробной активности, бактерицидным механизмом действия, низкой резистентностью к ним микроорганизмов, хорошей переносимостью и наличием форм для перорального применения (Абатуров А.Е. и соавт., 2011).

По мнению Т.А. Крючко и соавторов (2009), антибактериальный препарат Цефодокс можно рекомендовать для лечения детей всех возрастных групп с внебольничной пневмонией. Выбор в его пользу объясняется необходимостью воздействия на целый ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые чаще всего являются причиной заболевания. Кроме того, препарат активен в отношении бактерий, продуцирующих β-лактамазы, а также подавляет штаммы, антибиотикорезистентность которых обусловлена другими механизмами. Наличие препарата Цефодокс в форме порошка для приготовления суспензии для перорального применения 50 мг/5 мл и 100 мг/5 мл и таблеток по 100 и 200 мг делает его незаменимым в педиатрической практике.

Применение препарата в качестве монотерапии или второго этапа ступенчатой терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара после парентерального введения цефалоспоринов III поколения делает лечение более комфортным за счет уменьшения количества инъекций, устраняя у ребенка психологический дискомфорт и снижая риск развития послеинъекционных осложнений (Леженко Г.О., Пашкова О.Е., 2010).

А.Е. Абатуров и соавторы (2011) изучали клиническую эффективность цефодоксима проксетила в качестве стартового антибиотика при лечении 60 детей в воз-

расте от 5 мес до 18 лет с внебольничной неосложненной очаговой пневмонией, проходивших стационарное лечение в КУ «Городская детская клиническая больница № 1» г. Днепропетровска. Участники основной группы (n=30) получали Цефодокс (в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема, максимальная суточная доза — 400 мг/сут) в качестве стартовой пероральной терапии. В форме суспензии получали препарат 66,7% детей, остальные — в форме таблеток. Участники контрольной группы (n=30) получали парентерально (преимущественно внутримышечно) цефалоспориин III поколения в возрастной дозировке. Длительность курса антибактериальной терапии, определяемая достижением стойкой нормализации температуры тела и положительной динамикой физических данных в обеих группах составила в среднем 8,2±1,7 дня. Помимо антибактериального лечения, участники обеих групп получали муколитическую терапию, витаминотерапию, пероральную дезинтоксикационную терапию, а также физиотерапевтические процедуры. Согласно результатам, Цефодокс обладает достаточно высокой эффективностью при лечении неосложненной внебольничной пневмонии у детей, характеризуется высоким профилем безопасности, отсутствием выраженных побочных эффектов, психотравмирующего действия и может быть рекомендован как препарат выбора при стартовой эмпирической антибиотикотерапии у данной категории пациентов.

В исследовании Г.А. Леженко, Е.Е. Пашковой (2010) подтверждена высокая клиничко-лабораторная эффективность и безопасность перорального применения антибиотика Цефодокс в терапии бронхолегочных заболеваний у детей в возрасте 3–15 лет (n=63) с рецидивирующим бронхитом (1-я группа, n=42) и внебольничной пневмонией средней степени тяжести (2-я группа, n=21), проходивших лечение в пульмонологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Запорожье. Показаниями к назначению антибиотика у больных 1-й группы считали клинические признаки, свидетельствующие о реактивации и бактериальной природе воспалительного процесса в совокупности с явлениями интоксикации. Больные 2-й группы получали ступенчатую терапию: с 1-го дня госпитализации внутривенно цефалоспорины III поколения, с 4-го дня при наличии положительной клинической динамики — перорально Цефодокс в дозе 10 мг/кг/сут в 2 приема. Длительность антибактериальной терапии в группах составила 5–7 и 10–14 дней соответственно. Лечение не сопровождалось побочными эффектами, отмечен приятный вкус препарата и удобство в дозировании. Все это, по заключению авторов, позволяет рекомендовать Цефодокс в качестве стартовой антибиотикотерапии при рецидивирующем бронхите на стационарном и амбулаторном этапах.

Т.А. Крючко и соавторы (2009) изучали профиль безопасности и эффективность препарата Цефодокс у детей с внеболь-

ничной пневмонией, которым проводили стационарное (40%) и амбулаторное (60%) лечение на базе отделения детей раннего возраста Полтавской областной детской клинической больницы, а также на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Украинской медицинской стоматологической академии (Полтава). Участники 1-й группы (16 детей в возрасте 2–3 лет с внебольничной пневмонией средней степени тяжести, госпитализированные на 2-е–3-и сутки заболевания) в условиях стационара получали ступенчатую терапию: в первые 3 дня заболевания — парентерально цефотаксим в возрастной дозировке, затем перорально Цефодокс (суспензия 50 мг/5 мл) в течение 5–7 дней. Участники 2-й группы (24 ребенка в возрасте 4–10 лет с внебольничной пневмонией легкой и средней степени тяжести) получали перорально Цефодокс (суспензия 100 мг/5 мл) в возрастной дозировке. Опыт применения антибиотика продемонстрировал достаточно высокую его эффективность на фоне относительной безопасности, а также высокий комплаенс.

Результаты проспективного многоцентрового открытого исследования ЦефПросто, проведенного в период 2009–2010 гг. на базе клинических центров Киева, Харькова, Донецка, Днепропетровска, Полтавы, Запорожья, Львова и Симферополя, показали высокую (88%) и умеренную (10,2%) эффективность и высокий профиль безопасности препарата Цефодокс у 225 пациентов в возрасте от 5 мес до 18 лет, госпитализированных в педиатрические отделения с внебольничной пневмонией нетяжелого течения. Переносимость лечения расценена как очень хорошая у 95,5%; гастроинтестинальные проявления, не требующие отмены препарата, зарегистрированы у 4,5% участников, аллергических реакций не отмечено (Волосовец А.П. и соавт., 2011).

Выводы

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что β-лактаменный антибиотик III поколения для перорального применения Цефодокс (цефподоксим проксетил):

1. Обладает широким спектром бактерицидного действия и эффективен в лечении бронхолегочных заболеваний у взрослых и детей в возрасте старше 5 мес.

2. Характеризуется фармакокинетикой, определяемой его химически модифицированной формой пролекарства, которая позволяет исключить непосредственное внутрикишечное воздействие на микробиоценоз кишечника и предотвратить развитие дисбиоза.

3. Рекомендован в качестве как монопрепарата, так и на втором этапе ступенчатой терапии, начатой инъекционными цефалоспорином III поколения.

4. Благодаря форме выпуска в виде порошка для приготовления суспензии и таблеток удобен в применении у пациентов разных возрастных групп.

5. Отличается хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

6. Характеризуется оптимальным соотношением стоимость/эффективность и является доступным широкому кругу пациентов.

Список использованной литературы

Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Герасименко О.М. и др. (2011) Стартовая антибактериальная терапия внебольничных форм пневмонии у детей. *Новости мед. фармац.*, 16(379) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/21663>).

Аряев Н.Л., Стамова Н.Г., Кузьменко И.В. (2009) Применение препарата «Цефодокс» в лечении детей с бронхитами и пневмониями. *Совр. педиатр.*, 1(23): 31–34.

Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса)

при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. *Совр. педиатр.*, 2(24): 72–75.

Волосовец А.П., Абатуров А.Е., Беш Л.В. и др. (2011) Результаты многоцентрового исследования «ЦЕФ-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине. *Совр. педиатр.*, 2(36): 107–112.

Дядык А.И., Багрий А.Э., Суворцова Н.Л. и др. (2009) Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальными пневмониями. Результаты проспективного открытого исследования ЦЕНТР. *Новости мед. фармац.*, 17(291) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/10377>).

Компендиум — лекарственные препараты (2013) В.Н. Коваленко (ред.). МОРИОН, Киев, Л-1842 (<http://compendium.com.ua/info/168197>).

Крючко Т.А., Бастаногова О.В., Ткаченко О.Я., Шпехт Т.В. (2009) Опыт применения Цефодокса в терапии внегоспитальных пневмоний. *Новости мед. фармац.*, 18(292) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/10456>).

Леженко Г.О., Пашкова О.С. (2010) Досвід застосування Цефодоксу в лікуванні поза лікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей. *Здоровье ребенка*, 29–31.

Міністерство охорони здоров'я України (2007) Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія» (www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html).

Синопальников А.И. (2000) Внебольничная пневмония. *Медицина для всех*, 2(17) (<http://med.ru/doc/8300202.htm>).

Фещенко Ю.И. (2012) Факторы риска развития и лечение пневмонии у больных ХОЗЛ. *Здоров'я України*, 11: 18–19.

Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd (2006) *Clinical practice. Acute bronchitis*. *N. Engl. J. Med.*, 355(20): 2125–2130.

World Health Organization (2013) The top 10 causes of death. *Fact sheet № 310* (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>).

Реферативна інформація

Всемирная организация здравоохранения подтверждает глобальную эпидемию фибрилляции предсердий

Распространенность и заболеваемость фибрилляцией предсердий (ФП) растут во всем мире, оказывая все более значительное воздействие на утрату трудоспособности и смертность. К таким выводам пришли ученые Медицинского центра Cedars Sinai (Cedars Sinai Medical Center), Лос-Анджелес, США. В целом ФП в мире страдают 33,5 млн человек, или 0,5% населения земли. По мнению ученых, полученные эпидемиологические данные подтверждают формирование данной патологии в качестве глобальной эпидемии.

В исследовании, результаты которого опубликованы онлайн 17 декабря 2013 г. в журнале «Circulation», проведен анализ данных из ресурса Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease — GBD). GBD — результат международного сотрудничества нескольких университетов и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цель которого — оценка смертности и болезненности вследствие всех известных заболеваний и травм. В обзор включили 184 исследования, 1/3 которых проведены в Северной Америке и 1/3 — в Западной Европе.

В рамках повышения частоты регистрации данного вида аритмии в период 1990–2010 гг. ученые установили небольшой рост распространенности и значительный рост заболеваемости ФП, в частности:

- В 1990 г. распространенность ФП составила 569,5 на 100 тыс. населения среди мужчин и 359,9 на 100 тыс. населения — среди женщин. В 2010 г. эти показатели повысились до 596,2 на 100 тыс. населения и до 373,1 на 100 тыс. населения соответственно.
- В 1990 г. заболеваемость ФП составила 60,7 на 100 тыс. населения среди мужчин и 43,8 на 100 тыс. населения — среди женщин. В 2010 г. эти показатели повысились до 77,5 на 100 тыс. населения и до 59,5 на 100 тыс. населения соответственно.
- В течение 20 лет откорректированная по возрасту смертность от ФП повысилась в 2 раза как среди женского, так и среди мужского населения. К 2010 г. откорректированная по возрасту смертность от данной патологии составила 1,6 на 100 тыс. населения и 1,7 на 100 тыс. населения соответственно. Неуклонный прогрессирующий рост смертности отмечен в 1995; 2000 и 2005 г., особенно в экономически развитых странах.
- Инвалидность вследствие ФП также существенно возросла в период 1990–2010 гг., отмечено повышение на 18% такого показателя, как «годы жизни с поправкой на инвалидность» (disability adjusted life years — DALYs) из расчета на 100 тыс. населения.

Также, как и более высокие распространенность и заболеваемость, показатели DALYs были выше в экономически развитых странах.

По мнению специалистов, комментирующих обзор, гетерогенность эпидемиологических показателей ФП, выявленная в различных регионах мира, является важным моментом. Согласно полученным данным, наибольшее бремя ФП несут страны Северной Америки, в то время как в Юго-Восточной Азии, в частности в Японии, Северной и Южной Корее и Китае, регистрируют самые низкие показатели. Причины этого не совсем ясны. Одним из объяснений могут быть более качественная выявляемость и лучший статистический учет в странах Северной Америки. Кроме того, факторы риска развития ФП, такие как ожирение и артериальная гипертензия вносят свой вклад в региональные эпидемиологические различия. Нельзя также сбрасывать со счетов генетический фактор.

Растущее бремя ФП, а также реальная перспектива дальнейшего его нарастания по мере старения населения планеты, могут быть нейтрализованы разработкой и внедрением методов первичной профилактики ФП. Следует признать, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные доказательной медицины в отношении методов предупреждения развития ФП, кроме контроля факторов кардиоваскулярного риска.

Европейское общество артериальной гипертензии (European Society of Cardiology — ESC) также опубликовало данные своего пилотного регистра по менеджменту и лечению больных с ФП в Европе. Представляя данные Еврообсервационной научной исследовательской программы по ФП (Euro-Observational Research Program-AF — EORP-AF), ученые отмечают, что частота применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП значительно возросла, однако лишь 8% больных принимают современные антикоагулянты — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Отмечается также, что в момент инициации пилотного регистра в феврале 2012 г. указанные препараты были недостаточно представлены на фармацевтическом рынке Европы.

Alonso A., Bengtson L.G. (2013) A rising tide: The global epidemic of atrial fibrillation. *Circulation*, December 17 [Epub ahead of print].

Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. (2013) Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*, December 17 [Epub ahead of print].

European Society of Cardiology (2013) Management of atrial fibrillation still suboptimal in Europe. Press releases from the ESC, December 19 [Epub ahead of print].

Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A. et al. (2013) A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EuroObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*, December 17 [Epub ahead of print].

O'Riordan M. (2013) WHO Data Confirm the Worldwide 'Epidemic' of AF. *Medscape* (http://www.medscape.com/viewarticle/818091?src=wnl_edit_tpa&uac=206720BN).

Ольга Федорова