

Ауроподокс в терапии хронического обструктивного заболевания легких: клиническая эффективность и безопасность

В.С. Потаскалова

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Хронические заболевания бронхолегочной системы являются серьезной медико-социальной проблемой, приводят к стойкой утрате трудоспособности и преждевременной смерти во всем мире. Около 75% всех назначенных антибактериальных препаратов приходится на лечение инфекций дыхательных путей. Учитывая это, для современной медицины является актуальным вопрос современных подходов к рациональной антибактериальной терапии респираторных инфекций. Возникает необходимость подбора препаратов, активных в отношении предполагаемых инфекционных агентов, с доказанными клинической эффективностью и безопасностью, низким риском межлекарственных взаимодействий, непродолжительным курсом терапии и удобной формой приема. К таким препаратам относится пероральный цефалоспориин III поколения Ауроподокс.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, цефалоспориин III поколения, цефподоксим, Ауроподокс.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предупредить и которое поддается лечению. Это первично хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы, характеризуется ограничением воздушного потока с развитием необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией. Прогрессирующее снижение проходимости дыхательных путей связано с развитием воспаления в ответ на раздражение частичками пыли, дымом, главным образом в связи с курением.

Наряду с поражением легких ХОБЛ приводит к системным внелегочным проявлениям, которые отягощают течение заболевания: потеря жировой массы с развитием кахексии, слабость и снижение массы скелетных мышц, остеопороз, анемия, депрессия, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

К факторам риска развития ХОБЛ относятся длительное курение (индекс курения 10–20 пачко-лет), бытовые и промышленные вредные поллютанты, пары химических соединений, продукты сгорания, инфекции, а также наследственный дефицит α -1-антитрипсина и гиперреактивность бронхов.

В клинической картине течения заболевания кашель является первым симптомом: сначала беспокоит пациента изредка, со временем – ежедневно, чаще в дневное время, непродуктивный. Мокрота выделяется обычно в небольшом количестве после кашля и имеет слизистый характер. Постепенно в течение нескольких лет развивается одышка, которая усиливается при физической нагрузке, в дальнейшем возникает и в покое, что значительно снижает качество жизни пациента. При респираторных инфекциях одышка значительно усиливается, больной отмечает значительный дискомфорт при дыхании, ощущение сдавливания в грудной клетке, необходимость дополнительного усилия при дыхании; развивается тахипноэ.

При тяжелом течении ХОБЛ развивается центральный цианоз, синюшность слизистых оболочек, бочкообразная грудная клетка, необходимость участия дополнительных дыхательных мышц в акте дыхания.

При рентгенологическом исследовании – объем легких увеличен, низкое стояние купола диафрагмы, уменьшается тень сердца.

Спирометрия является обязательным методом обследования при установлении диагноза ХОБЛ, для оценки степени тяжести и прогрессирования заболевания. У пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести незначительно уменьшены объем форсированного выдоха (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Частота обращений к врачу зависит от тяжести ХОБЛ и растет с увеличением тяжести заболевания. Выделяют 4 стадии ХОБЛ согласно степени тяжести заболевания, которые определяют по результатам обследования пациента при отсутствии обострения заболевания.

I стадия, легкая: ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%, ОФВ₁ 80% от должного после приема бронходилататоров, может быть хронический кашель и выделение мокроты.

II стадия, умеренная: ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%, ОФВ₁ <80% от должного, прогрессируют симптомы, беспокоит одышка при физической нагрузке и во время обострений.

III стадия, тяжелая: ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%, ОФВ₁ <50% от должного, усиливается одышка, частые повторные обострения, которые ухудшают качество жизни больного.

IV стадия, очень тяжелая: ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%, ОФВ₁ <30% от должного либо ОФВ₁ <50% от должного при наличии хронической легочной недостаточности, дальнейшее прогрессирование симптомов. Качество жизни значительно снижено. Обострения могут угрожать жизни.

Основные принципы терапии больных с ХОБЛ – постепенное усиление интенсивности лечения в зависимости от степени и тяжести заболевания, регулярность базисной терапии и мониторинг индивидуального ответа на лечение [1].

Бронхолитики улучшают опорожнение легких, занимают главное место в симптоматической терапии больных с ХОБЛ, их назначают и как базисную терапию, и для снятия острых симптомов.

Ксантины имеют менее выраженное бронхолитическое действие и потенциально токсичны. Однако кроме бронходилатации ксантины обладают противовоспалительным эффектом и повышают силу дыхательных мышц, их могут назначать дополнительно, с целью повышения эффективности лечения при тяжелом и очень тяжелом течении ХОБЛ.

В базисной терапии ХОБЛ назначают ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) по индивидуальным показаниям. Пероральные ГКС можно назначать при обострениях ХОБЛ.

Другие группы фармакологических препаратов назначают при обострениях заболевания. Так, противовоспалительные средства нестероидного действия могут входить в состав базисной терапии в течение 2–5 мес после обострения

Показатели фармакокинетических параметров цефподоксима проксетила

Параметры	Среднее значение	Граница
Время достижения пиковой концентрации в плазме - T _{max} , ч	3,509	[2,424-4,594]
Пиковая концентрация в плазме - C _{max} , нг/мл	3703,054	[3056,177-4349,931]
Средний период полувыведения - T _{1/2} , ч	2,320	[1,972-2,668]
Площадь под фармакокинетической кривой в границах длительности наблюдения - AUC _{0-t} , мкг × ч/мл	190488,352	[188100,210-192876,490]
Площадь под фармакокинетической кривой от времени 0 до бесконечности - AUC _{inf} , нг × ч/мл	20317,873±2775,7142	[17542,159-23093,587]
Константа скорости выведения - Ke _l	0,3054±0,04693	[0,2585-0,3523]

ХОБЛ, противогриппозная вакцинация уменьшит тяжесть обострения и смертность больных с ХОБЛ, ацетилцистеин как антиоксидант уменьшает частоту обострений, особенно у пациентов с анамнезом длительного курения.

Антибиотики показаны в случае доказанного инфекционного обострения ХОБЛ [2]. Про инфекционное обострение в первую очередь свидетельствует появление гнойной мокроты. Мокроты становится больше, усиливается одышка. При выборе антибактериальной терапии необходимо ориентироваться на такие критерии, как возраст пациента, частота обострений в течение последнего года, наличие сопутствующей патологии и уровень показателя ОФВ₁.

Инфекционные обострения ХОБЛ являются актуальной медико-социальной проблемой во всех странах мира. Распространенность ХОБЛ в Европе колеблется от 3,7% до 6,7%, а число обострений у пациентов с этим заболеванием колеблется от 1 до 4 в год [3].

У больных моложе 65 лет при обострении ХОБЛ не чаще 4 раз в году, при отсутствии сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ >50% от должного значения основными возбудителями являются *N. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и атипичные микроорганизмы. Поэтому в качестве выбора необходимо использовать защищенный аминопенициллин или цефалоспориин.

В последние годы отмечается неуклонная тенденция распространения пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к аминопенициллинам, цефалоспорином I–II поколений и макролидам. В то же время показано влияние на жизнедеятельность бактерий биопродуктов цефалоспоринов III поколения – цефподоксима [4].

В зависимости от спектра антимикробной активности выделяют четыре поколения парентеральных цефалоспоринов [5]. Цефалоспорины ингибируют активность транспептидаз, карбопептидаз, эндопептидаз клеточной мембраны микроорганизмов, которые отвечают за синтез пептидогликана, являющегося основой микробной стенки. Цефалоспориновые антибиотики проявляют бактерицидный эффект только в период роста и размножения микроорганизмов [6]. Существует несколько препаратов группы цефалоспоринов, которые применяют исключительно внутрь. Эти антибиотики могут быть использованы для лечения в амбулаторной практике [7, 8]. Ряд преимуществ пероральных форм цефалоспориновых антибиотиков (безболезненность введения, отсутствие стресса при применении, отсутствие необходимости в специальной подготовке персонала и пациента и экономическое обоснование) позволяет более широко рекомендовать данные препараты у группы больных при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний [9, 10].

Применение цефалоспоринов III поколения при воспалительных заболеваниях респираторного тракта ограничивалось из-за невысокой активности в отношении пневмококков. Исключение составляет цефподоксима проксетил (Ауроподокс) – полусинтетический антибиотик III поколения для перорального применения [11]. Цефподоксим – это

бета-лактамный антибактериальный препарат широкого спектра действия. Бактерицидное действие препарата обусловлено угнетением синтеза бактериальной стенки микроорганизмов. Препарат активный в отношении многих грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов. Цефподоксим не разрушается большинством бета-лактамаз [12, 13].

Спектр действия Ауроподокса:

1) чувствительные аэробные грамположительные бактерии – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp. (группы C, F, G), *Corynebacterium diphtheriae*;

2) чувствительные аэробные грамотрицательные бактерии – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter diversus*;

3) чувствительные анаэробные грамположительные бактерии – *Peptostreptococcus magnus*;

4) устойчивые аэробные грамположительные бактерии – *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинрезистентные штаммы); *Enterococcus* spp.; *Listeria monocytogenes*;

5) устойчивые аэробные грамотрицательные бактерии – *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*;

6) устойчивые анаэробные грамположительные бактерии *Bacteroides* spp.

Фармакологическое действие препарата Ауроподокс обусловлено свойствами его компонента – цефподоксима проксетила. Доказана биоэквивалентность по всем показателям, которые изучались.

Средние значения фармакокинетических параметров цефподоксима проксетила, основанные на однократном пероральном применении таблеток по 200 мг здоровыми добровольцами после еды, приведены в таблице.

Ауроподокс применяют внутрь во время еды, которая повышает биодоступность цефподоксима проксетила. Цефподоксима проксетил – неактивное соединение (пролекарство), которое всасывается из пищеварительного тракта и превращается в активный метаболит – цефподоксим (в эпителиальных клетках кишечника эфирная группа отщепляется и, таким образом, цефподоксим попадает в кровь). Поэтому цефподоксим практически не влияет на кишечную флору.

Период полувыведения цефподоксима составляет 2,4 ч, что позволяет применять препарат 2 раза в сутки. Цефподоксим умеренно связывается с белками крови – 40%, преимущественно с альбумином. Цефподоксим проникает в ткани и жидкости, в том числе паренхиму легких, слизистую оболочку бронхов, плевральную жидкость, небные миндалины, в ткани предстательной железы, образуя в них концентрацию,

превышающую МПК50 (минимальная подавляющая концентрация) для большинства микроорганизмов.

Цефподоксима проксетил в организме трансформируется в цефподоксимовую кислоту и состоит из рацемической смеси R- и S-изомеров, которые по-разному ведут себя в организме человека (при одинаковом значении pH желудочного и кишечного содержимого). S-изомер менее чувствителен к ферментативному метаболизму в эпителиальных клетках кишечника, чем R-изомер. Поэтому согласно результатам, полученным *in vitro* и *in vivo*, использование S-изомера может улучшить пероральную биодоступность цефподоксима проксетила. Исследования в этом направлении продолжаются.

Примерно 30–35% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 12 ч с момента приема. При нарушении функции почек экскреция снижается. У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости уменьшать дозу.

Ауроподокс у терапії хронічного обструктивного захворювання легень: клінічна ефективність та безпека

В.С. Потаскалова

Хронічні захворювання бронхолегеневої системи – серйозна медико-соціальна проблема, призводять до стійкої втрати праездатності та передчасної смертності в усьому світі. Близько 75% всіх призначених антибактеріальних препаратів припадає на лікування інфекцій дихальних шляхів. Ураховуючи це, для сучасної медицини є актуальним питання сучасних підходів до раціональної антибактеріальної терапії респіраторних інфекцій. Виникає необхідність підбору препаратів, активних по відношенню до інфекційних агентів, із доведеними клінічною ефективністю і безпекою, низьким ризиком міжлікарської взаємодії, коротким курсом лікування і зручною формою вживання. До таких препаратів належить пероральний цефалоспорин III покоління Ауроподокс.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цефалоспорин III покоління, цефподоксим, Ауроподокс.

Длительность приема препарата Ауроподокс зависит от тяжести заболевания и определяется индивидуально. Пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ рекомендована суточная доза 200–400 мг с режимом дозирования 100–200 мг дважды в сутки.

Предпочтение по возможности следует отдавать пероральным формам антибиотиков (Ауроподокс) с учетом фармакоэкономической целесообразности, большей комплаентности при достаточной эффективности лечения.

Препарат Ауроподокс хорошо переносится больными. Благодаря своей высокой эффективности и низкой токсичности цефподоксим обоснованно занимает ведущую позицию по частоте клинического использования в амбулаторной и стационарной практике. С учетом показаний к клиническому применению, удобной формы выпуска и режима дозирования Ауроподокс рекомендуется применять в лечении пациентов с инфекционно-воспалительным обострением ХОБЛ.

Auropodoks in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: clinical efficacy and safety

V.S. Potaskalova

Chronic lung disease is a serious medical and social problem, lead to permanent disability and premature mortality worldwide. About 75% of all assigned accounts antibacterial drugs for the treatment of respiratory tract infections. Given this, modern medicine is a topical issue of modern approaches to the rational antibiotic treatment of respiratory infections. Should the need for selection of drugs active against the expected pathogens, proof of clinical efficacy and safety, low risk drug-drug interaction, a short course of therapy and convenient form of administration. These drugs include oral cephalosporin III generation Auropodoks.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cephalosporin III generation, cefpodoxime, Auropodox.

Сведения об авторе

Потаскалова Виктория Сергеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (067) 945-34-60. E-mail: doctor_vika@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Journal Family Practice. Acute otitis media: Making sense of recent guidelines on antimicrobial treatment / Michael E. Pichichero, MD; Janet R. Casey, MD April 2005, –Vol. 54, No. 4
2. Dimopoulos G., Siempos I., Korbila I. et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbation of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials // Chest. 0 2-007. – Vol. 132. – P. 447–455.
3. Дяченко В.В. Место пероральных цефалоспоринов III поколения в лечении инфекций дыхательных путей / В.В. Дяченко // Therapia. – 2010. – № 10 (51). – С. 40–42.
4. Абатуров А.Е. Клиническая эффективность цефподоксима при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Т.П. Квитницкая // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 310. – С. 33.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002.
6. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш Е.И. Антимикробная терапия распространенных заболеваний в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. – К., 2004.
7. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. – Харьков: Прапор, 2007. – 184 с.

8. Возможности применения препарата «цефподокс» в схеме ступенчатой терапии пневмонии у детей / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, О.Л. Дзюба, Н.Н. Мягкая, Т.С. Мороз // Современная педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 68–72.
9. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Пероральные цефалоспорины в практике современной педиатрии // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 236. – С. 31–36.
10. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* / A. Fenoll, M.J. Giménez, O. Robledo, L. Aguilar, D. Tarrago, J.J. Granizo, J.E. Martín-Herrero // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. Oct 18.
11. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx of healthy children under 5 years of age in Wuhan / Z.Y. Sun, J. Zhang, L. Li, X.H. Zhu, H.W. Wang, Y. Ma // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 45, № 5. – P. 382–386.
12. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 57, № 3 (Suppl.). – P. 47S–54S.
13. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Квитницкая Т.П. // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 310. – С. 33.

Статья поступила в редакцию 03.12.2015