

Місце цефалоспоринів III покоління в лікуванні респіраторних захворювань в амбулаторній практиці

Інфекції нижніх дихальних шляхів, в т. ч. пневмонія, є третьою за частотою причиною смерті у світі. Кількість фатальних наслідків таких хвороб у 2008 р. становила 3,8 млн (World Health Organization, 2010). Поширеність пневмонії найвища серед дітей віком ≤5 та дорослих ≥50 років (у цій категорії хворих вона зростає паралельно з віком) (Berezin E.N. et al., 2012). Смертність серед госпіталізованих пацієнтів з негоспітальною пневмонією (НГП) становить 10-12%, а серед осіб похилого віку – до 25% (Cilloniz C. et al., 2016).

У 50% пацієнтів з пневмоковою пневмонією відзначається рентгенологічне видужання через 5 тиж, а через 2-3 міс уже в більшості хворих на рентгенограмі органів грудної клітки не визначається жодних змін. На частоту виникнення та надалі на розрешення НГП негативно впливають такі чинники, як наявність тяжких коморбідних станів (цукровий діабет, хвороби нирок, хронічні обструктивні захворювання легень, застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, хронічні неврологічні захворювання, алкоголізм, новоутворення), лікування імуносупресантами, велика кількість уражених часток, вживання інгаляційних препаратів чи пероральних глюкокортикоїдів, похилий вік (після 20 років видужання сповільнюється на 20% на кожну декаду віку) (Millett E.R.C. et al., 2015; Cassiere H.A., Niederman M.S., 1998; Mandell L.A., 2004; Jackson M.L. et al., 2004; Diaz A. et al., 2007). Враховувати високу частоту пневмоній серед осіб похилого віку особливо важливо, оскільки, за приблизними підсумками, кількість людей віком від 60 років з 2005-го до 2050 р. збільшиться втричі: з 673 млн до 2 млрд. Це зростання буде особливо відчутним у розвинених країнах, де частка осіб похилого віку за ці роки збільшиться з 64 до 80% населення (United Nations, 2007; Buzzo A.R. et al., 2013). К. Konomura та співавт. (2017) відзначають, що з віком пацієнта зростають і витрати на стаціонарне лікування.

Пацієнтів з НГП слід категоризувати в залежності від віку, наявності супутніх захворювань та тяжкості пневмонії. Потреба у категоризації обумовлена необхідністю стратифікувати пацієнтів відповідно до ризику смерті з метою визначення місця лікування (амбулаторне, стаціонарне, у відділенні інтенсивної терапії), а також визначити оптимальний засіб для стартової антибактеріальної терапії (АБТ). Нині шлях введення, препарат та тривалість АБТ визначається емпірично, оскільки у більшості пацієнтів з НГП вид патогену не встановлюють, користуються переважно епідеміологічними даними та клінічним досвідом (Cassiere H.A., Niederman M.S., 1998). В етіологічній структурі НГП більшість становлять випадки, при яких патоген виявлено не було (39,5%). У разі встановлення збудника найзначніша частка припадає на *Streptococcus pneumoniae* (30,5%). Далі йдуть *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* (по 12,5%), *Legionella pneumophila* (4,8%), *Haemophilus influenzae* (4,5%), представники родини *Enterobacteriaceae* (3,0%), *Staphylococcus aureus* (0,5%) тощо (Синопальников А.И., 2000).

Діагностичними критеріями пневмонії є гострий початок, зростання температури тіла (>38,0 °C), частий зв'язок захворювання з переохолодженням, фізикальні маркери ущільнення легеневої тканини (вкорочення перкуторного звуку, звучні вологі хрипи, бронхіальне дихання, крепітація), лабораторні ознаки запалення (лейкоцитоз >10×10⁹/л, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів до 20-30 мм/год, підвищення рівня γ- та α-глобулінів, сіалових кислот, фібриногену, серомукоїду, поява С-реактивного білка), рентгенологічні зміни (вогнища запальної інфільтрації в 1-2, іноді у 3-5 сегментах) (Денисюк В.І., Денисюк О.В., 2010). Клінічними ознаками, що дозволяють запідозрити пневмокову етіологію, є розвиток хвороби у будь-яких епідеміологічних умовах (на відміну від вірусних пневмоній, які зазвичай виникають на тлі епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій); низький рівень частоти позалегенових проявів (для вірусних пневмоній характерні супутні міокардити); яскраві фізикальні прояви легеневого запалення; суцільне лобарне затемнення на рентгенограмі (при вірусній пневмонії – посилення, сітчастість чи деформація легеневого рисунка, вогнищеві затемнення); запальний аналіз крові (лейкоцитоз, відносна лейкопенія на противагу лейкопенії та лімфоцитозу при процесах вірусної етіології) (Дворецький Л.И., 1996).

При підозрі на пневмонію необхідно виключити низку хвороб з такою симптоматикою, що вимагає інших методів лікування. Серед цих хвороб інтерстиційний набряк легень та набряк легень позалегенової етіології (внаслідок хвороб серця), легеневі васкуліти, фіброзуючий альвеоліт, пневмоніти при системних захворюваннях сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо), ателектаз легені, плеврит, травма чи інфаркт легені, добро- та злоякісні

пухлини, туберкульоз, ретенційні та паразитарні кисти (Дворецький Л.И., 1996). Наявність рентгенограми органів грудної клітки в двох проекціях значно полегшує диференційну діагностику пневмоній, хоча іноді виникає потреба у проведенні комп'ютерної томографії.

Критеріями встановлення ступеня тяжкості захворювання є частота дихальних рухів, температура тіла, частота серцевих скорочень та артеріальний тиск, наявність ціанозу та інтоксикації, показники загального та біохімічного аналізу крові. Існують шкали, які об'єднують ці та деякі інші чинники, наприклад, шкала PORT, у якій враховуються вік та стать пацієнта, супутні захворювання, фізикальні ознаки, лабораторні та рентгенологічні дані (Перцева Т.О. та співавт., 2005).

Наріжним каменем терапії НГП є призначення антибіотиків (АБ). Важливе місце у лікуванні респіраторних захворювань, зокрема пневмоній в усіх вікових групах, посідають цефалоспорино III покоління. Застосування цієї групи АБ при гострих бактеріальних хворобах дихальної системи у дітей визначено наказом МОЗ України № 18 від 13.01.05 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія».

Що стосується дорослих, згідно з уніфікованим протоколом надання медичної допомоги хворим на НГП (2016), важливою проблемою сьогодення є висока розповсюдженість пневмокока, резистентного до пеніциліну, яка зазвичай асоціюється зі стійкістю до цефалоспорино I-II покоління, тетрациклінів, триметоприму/сульфаметоксазолу, тоді як цефалоспорино III-IV покоління зберігають свою активність. Міжнародне мультицентрове дослідження SOAR показало, що рівень резистентності «вітчизняних» штамів пневмокока до пеніциліну становить близько 13% (тобто лікування цими засобами може бути неефективним приблизно у кожного восьмого пацієнта). Загалом, препаратами вибору для лікування пневмокової НГП є β-лактами – амінопеніциліни та цефалоспорино II-III покоління; для лікування пневмонії, викликаній гемофільною паличкою, – амінопеніциліни, цефалоспорино II-III покоління, фторхінолони; для ентеробактеріальних пневмоній – захищені амінопеніциліни, цефалоспорино III-IV покоління, карбапеніми, фторхінолони.

Важливим розділом вітчизняного протоколу лікування НГП є перелік поширених помилок у АБТ амбулаторних пацієнтів, серед яких є застосування таких препаратів, як гентаміцин (відсутня активність проти пневмокока та атипичних збудників), пероральний ампіцилін (низька біодоступність), цефазолін (низька антипневмококова активність, відсутність клінічно значущої активності проти гемофільної палички), цiproфлоксацин (низька активність проти пневмокока та *M. pneumoniae*), респіраторні фторхінолони (недоцільність застосування за відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі), а також пізній початок АБТ, часта зміна препарату, продовження лікування до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів хвороби.

Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з НГП вказує, що треба використовувати АБ, які характеризуються направленим профілем дії, тобто здатні впливати на найбільш поширені патогени; хорошими показниками безпеки (низькою частотою побічних ефектів); можливістю створювати високі концентрації у тканинах та рідинах органів дихання; оптимальним співвідношенням вартості та ефективності; зручністю в застосуванні, що забезпечує дотримання хворим режиму лікування. Крім того, протокол лікування НГП свідчить, що в амбулаторних умовах препарати для парентерального введення не мають переваг над пероральними АБ і повинні застосовуватися лише в окремих випадках (передбачуваний низький комплаєнс, неможливість своєчасної госпіталізації при погіршенні стану).

Цим вимогам відповідає цефподоксим – пероральний антибіотик широкого спектра, що належить до цефалоспорино III покоління. Цефподоксим є активним проти аеробних грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також анаеробних організмів (Ghosh A., Chatterjee S., 2017). В одному дослідженні чутливість головного збудника НГП – пневмокока – до цефалоспорино I (цефалексин), II (цефаклор)

та III (цефподоксим) покоління становила 6,0, 45,1 та 99,5% відповідно (Fenoll A. et al., 2007).

Дослідження Р. Liu та співавт. (2005) продемонструвало, що цефподоксим є більш потужним стосовно пеніцилінчутливих штамів *S. pneumoniae* та стрептококів середньої чутливості до пеніциліну, ніж цефіксим. Ця більша потужність обумовлена трьома чинниками. По-перше, цефподоксиму властива сильніша антимикробна дія, оскільки цей препарат характеризується нижчою мінімальною інгібуючою концентрацією, ніж цефіксим. По-друге, вільна тканинна концентрація цефподоксиму вища, ніж аналогічний показник препарату порівняння (Liu P. et al., 2002). Оскільки тільки незв'язана діюча речовина здатна проникати у тканинні та плазменні компартменти, тобто транспортуватися і реалізовувати необхідний ефект (Strolin Benedetti M. et al., 2007), цей показник є свідченням вищої активності цефподоксиму. Крім того, аналіз концентрацій антибактеріальних засобів у крові та їхньої динаміки демонструє, що рекомендований режим прийому цефіксиму (400 мг 1 р/добу) є субоптимальним. Бактеріологічне дослідження підтвердило, що при такому дозуванні ерадикація стрептокока малоімовірна. Так само двократне вживання цефподоксиму по 200 мг забезпечує оптимальні умови знищення не тільки стрептококів, а й *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

Механізм бактерицидної дії цефподоксиму полягає у пригніченні синтезу компонентів клітинної стінки бактерій. Важливо, що цефподоксим швидко проникає до респіраторної системи та створює високі концентрації у вогнищі хвороби (легені, плевральна рідина), що забезпечує швидко та потужну терапевтичну дію препарату (Фещенко Ю.И., 2012).

Цефподоксиму проксетил являє собою проліки, тобто препарат, який для активації потребує перетворення в організмі – деестерифікації, відщеплення неактивної частини молекули. Технологія проліків дозволяє уникнути негативного впливу АБ на мікробіоценоз кишечника, зменшуючи частоту розвитку АБ-асоційованої діареї (Абатуров А.Е. і співавт., 2011; Аряев Н.Л. і співавт., 2009; Боярьська Л.Н. і співавт., 2009). Варто зазначити, що таблетована форма цефподоксиму має низку переваг над виключно ін'єкційним цефтріаксоном. Зокрема, для активного амбулаторного пацієнта застосування таблетованого препарату є зручнішим, ніж використання ін'єкційних форм. Під час дослідження Р. Zuck і співавт. (1990) було встановлено, що 10-денний курс АБТ цефподоксиму проксетилу (200 мг двічі на день перорально) та цефтріаксону (1 г 1 р/добу внутрішньом'язово) характеризуються однаковою ефективністю (успішне лікування у 97,7% у групі цефподоксиму та 95,5% у групі цефтріаксону) та безпечністю. Автори відзначають можливість заміни парентерального введення пероральним, що є більш зручним для пацієнта і супроводжується відсутністю реакцій у місці ін'єкції. Аналіз даних 2714 пацієнтів з різноманітними бактеріальними інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів показав, що загальну клінічну ефективність препарату як дуже хорошу і хорошу оцінили 96,4% лікарів. Переносимість була відзначена як хороша та дуже хороша в 96,3% випадків застосування (Hanke K., Blum S.P., 2002).

Цефподоксим також показав високу ефективність у лікуванні загострень хронічного бронхіту. У дослідженні Р. Periti і співавт. (1990) призначення цефподоксиму проксетилу в дозі 200 мг двічі на день показало однаковий результат з призначенням 500 мг/125 мг амоксициліну / клавуланової кислоти тричі на день (клінічна ефективність 97,2% проти 94,7% відповідно). За час існування препарату цефподоксим пройшов численні клінічні дослідження за участю хворих з інфекційними процесами як нижніх (пневмонія, гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту), так і верхніх (тонзиліт, фарингіт, синусит) дихальних шляхів, і може бути рекомендований для лікування цих хвороб у дітей, підлітків та дорослих (Safan C., 1990).

Отже, крім монотерапії, цефподоксим може входити у схеми ступінчастого лікування – бути наступним препаратом після стартового ін'єкційного АБ. Загалом, широкий спектр бактерицидної дії, сприятлива фармакокінетика (формула проліків), відмінний профіль безпеки (низька частота АБ-асоційованої діареї), зручність у застосуванні (пероральний прийом) та оптимальне співвідношення вартості/ефективності роблять цефподоксим гідним препаратом вибору для лікування респіраторних захворювань бактеріальної природи, зокрема НГП (Щербак І.Б., 2013).

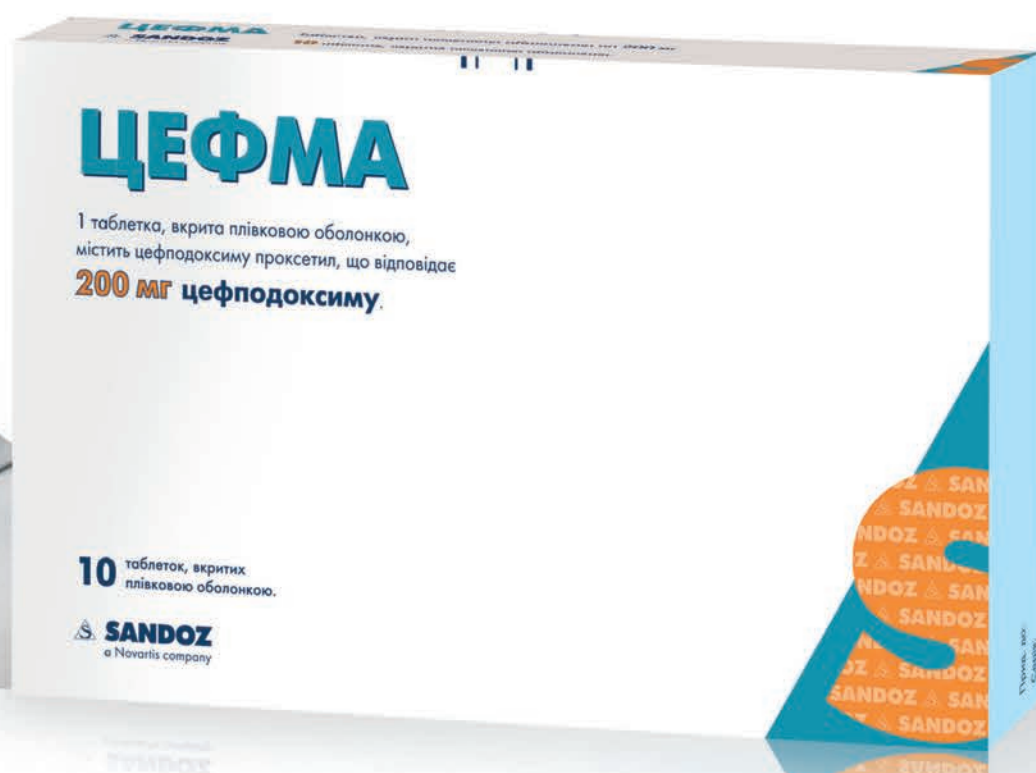
Підготувала Лариса Стрільчук



ЦЕФМА

цефподоксиму
проксетил

ЄДИНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЦЕФПОДОКСИМ В УКРАЇНІ!²



- Доступний за ціною²
- Приймається: 200 мг 2 рази на день¹
- Виробляється в Австрії згідно сучасних європейських стандартів¹

ПРЕПАРАТ ВИБОРУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЯМИ ЛОР ОРГАНІВ³

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить цефподоксиму проксетил, що відповідає 200 мг цефподоксиму; допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код ATX J01D D13. **Показання:** лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий

бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. **Спосіб застосування та дози.** Синусит: 200 мг 2 рази на добу. **Діти:** Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг 2 рази на добу.

Список літератури.

1. Інструкція для медичного застосування препарату
2. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlez.com.ua/> за станом на 30.01.2017 року.
3. Наказ МОЗ України №181 від 24.03.2009 р., «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія»
4. <http://pharmbase.com.ua/poisk1/> - для порівняння використовувалися середньозважені аптечні ціни за січень 2017

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом.

РП UA/14864/01/02, видане МОЗ України.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.