

Вибір оптимального антибактеріального препарату для лікування інфекцій дихальних шляхів: акцент на цефалоспорины 3-го покоління

Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) – найпоширеніші й водночас потенційно найтяжчі захворювання, з якими стикаються лікарі на всіх ланках надання медичної допомоги. Збудниками переважної більшості інфекцій верхніх ДШ є віруси, однак завжди потрібно пам'ятати, що бактерії можуть не тільки спричинювати запалення ДШ, але й ускладнювати перебіг захворювань вірусної етіології.

Приблизно за 5-15% епізодів фарингіту в дорослих та 20-30% у дітей відповідає β-гемолітичний стрептокок групи А. Інші можливі збудники бактеріального фарингіту включають стрептококи групи С та G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium (Corynebacterium) hemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, атипові бактерії (наприклад, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*) та анаероби [1].

До бактеріальних збудників, виділених з аспіратів верхньощелепних пазух хворих на гострий бактеріальний риносинусит, належать [1]:

- *Streptococcus pneumoniae*: 38% у дорослих, 21-33% у дітей;
- *Haemophilus influenzae*: 36% у дорослих, 31-32% у дітей;
- *Moraxella catarrhalis*: 16% у дорослих; 8-11% у дітей;
- *Staphylococcus aureus*: 13% у дорослих, 1% у дітей.

З другого боку, інфекції нижніх ДШ (ІНДШ) у більшості випадків спровоковані саме бактеріями. У 2016 р. ІНДШ стали причиною 652 572 смертей у дітей віком молодше 5 років, 1 080 958 смертей у дорослих пацієнтів старше 70 років та 2 377 697 смертей у людей різного віку по всьому світі. Провідним етіологічним чинником захворювань і смерті від ІНДШ 1 189 937 хворих став *Streptococcus pneumoniae* [2].

Отже, питання вибору надійного антибактеріального препарату для лікування пацієнтів із інфекціями як верхніх, так і нижніх ДШ, продовжує залишатися вкрай актуальним.

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями препаратів вибору в терапії ІДШ є амоксицилін і амоксицилін/клавуланат, однак ці препарати не можуть бути призначені за наявності алергії на пеніцилін, непереносимості та їх попередньому застосуванні протягом останніх 3 місяців.

Вибір альтернативного препарату має базуватися на:

- широті спектру протимікробної активності з охопленням найпоширеніших збудників ІДШ;
- фармакокінетичних властивостях, які мають забезпечувати достатню концентрацію препарату в уражених тканинах;
- даних щодо ефективності й безпеки препарату, підтверджених результатами масштабних клінічних досліджень та відображених у міжнародних настановах та рекомендаціях.

Цефалоспорины 3-го покоління є найбільш перспективними препаратами для вирішення згаданої проблеми. Антимікробний спектр та *in vitro* ефективність найчастіше використовуваних пероральних цефалоспоринов (цефаклору, цефдініру, цефподоксиму, цефпрозилу, цефуроскиму аксетилу, цефалексину) та амоксициліну/клавуланату був оцінений у дослідженні H.S. Sader та співавторів. Представлені результати були отримані з критичних оглядових статей щодо кожного із препаратів.

Цефподоксим виявився високоактивним щодо чутливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae* і зберігав деяку активність проти штамів, проміжно чутливих до пеніциліну. Крім цього, цефподоксим виявився найпотужнішим антибактеріальним агентом щодо *Haemophilus influenzae*. Амоксицилін/клавуланат, цефдінір та цефподоксим також показали високу активність проти *Moraxella catarrhalis*, включаючи штами, які продукують β-лактамазу [3].

Таким чином, цефалоспорины 3-го покоління мають більш збалансований спектр протимікробної активності щодо основних бактеріальних збудників ІДШ порівняно з іншими широко використовуваними пероральними цефалоспоринами попередніх поколінь або амоксициліном.

Порівняльний спектр протимікробної активності цефалоспоринов 3-го покоління щодо найпоширеніших збудників ІДШ представлений у таблиці 1 [4].

Таблиця 1. Порівняльний спектр протимікробної активності цефалоспоринов 3-го покоління щодо найпоширеніших збудників ІДШ			
Бактерія	Цефподоксим	Цефіксим	Цефпрозил
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	+	++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++++	++	++++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	++++	+	++
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	++++	++	++++
<i>Escherichia coli</i>	++++	++++	+
<i>Klebsiella</i> spp.	++++	++++	-
<i>Salmonella</i> spp.	-	++++	-

Як можна побачити з таблиці, порівняно з іншими цефалоспоринами 3-го покоління вищу активність проти збудників ІДШ виявляє цефподоксим.

Фармакокінетичний профіль цефподоксиму, представлений у таблиці 2, також вказує на низку переваг указанного препарату, які дають можливість забезпечити достатній лікувальний ефект у разі прийому 2 рази на добу.

Навіть через 12 год після прийому адекватної пероральної дози цефподоксиму останній виявляється у плазмі крові, аденоїдах, мигдаликах, легеневій паренхімі та тканинах бронхів у достатніх інгібуючих концентраціях.

Ефективність

Ефективність цефподоксиму в лікуванні інфекцій верхніх та нижніх ДШ підтверджена результатами низки контрольованих клінічних досліджень.

Бактеріальний риносинусит

У проспективному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні, яке включило 512 пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом, порівнювали ефективність і безпеку цефподоксиму та амоксициліну клавуланату.

Пацієнти були рандомізовані на 2 групи; пацієнти першої групи отримували цефподоксим у дозі 200 мг 2 р/добу протягом 5 днів, пацієнти другої – амоксициліну клавуланат у дозі 1000/125 мг 2 р/добу протягом 8 днів.

У ході первинного аналізу клінічні показники успішності на 12-19-й день лікування склали 92,3% (215/233) у групі цефподоксиму та 93,6% (204/218) у групі амоксицилін / клавуланова кислота. Цефподоксим не поступався амоксициліну / клавулановій кислоті в клінічній ефективності (95% ДІ 6,5; 3,9).

Коефіцієнти вилікування при подальшому спостереженні на 25-30-й день склали 90,6 та 92,7% відповідно. Прихильність до лікування була достовірно вищою в групі цефподоксиму (99,2 проти 95,5%; p=0,011). Щодо переносимості лікування: 1,2% (3/247) пацієнтів із групи цефподоксиму повідомили про побічні явища, пов'язані з лікуванням, порівняно з 10,7% (26/244) у групі амоксициліну клавуланату (p<0,001). Більшість негативних реакцій було представлено легкими та помірними розладами з боку шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, 5-денний курс цефподоксиму в дозі 200 мг 2 р/добу виявився так само клінічно ефективним, як і 8-денний курс амоксициліну клавуланату в дозі 1000/125 мг 2 р/добу. При цьому цефподоксим продемонстрував вищий рівень комплаєнсу та кращий профіль безпеки [5].

Бактеріальний тонзиліт

Цефподоксим виявився більш ефективним, ніж пероральний пеніцилін, для ерадикації *S. pyogenes* із глотки та мигдалин. Згідно з результатами метааналізу 19 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень відсоток випадків відсутності ефективності після 10-денного курсу прийому перорального пеніциліну був удвічі вищий, ніж у пацієнтів, які отримали 10-денний курс цефподоксиму (16 проти 8% відповідно; p<0,0001) [6].

Аналіз низки клінічних досліджень підтвердив, що цефподоксим у дозі 10 мг/кг/добу протягом 10 днів мав показники клінічного вилікування (від 83 до 100%), зіставні з такими при прийомі пеніциліну в дозі 40 мг/кг/добу протягом 10 днів (від 76 до 100%) у дітей із фарингітом та/або тонзилітом, спричиненим *S. pyogenes*. Статистично значуща перевага цефподоксиму щодо клінічних кінцевих точок була продемонстрована в одному дослідженні. У двох інших дослідженнях цефподоксим показав значно вищу бактеріологічну відповідь, ніж пеніцилін. В іще одному дослідженні 5-денний курс цефподоксиму був таким самим ефективним, як 10-денний курс пеніциліну [7].

Таблиця 2. Фармакокінетичний профіль цефалоспоринов 3-го покоління				
Цефалоспорины	Доза 2 р/добу	Біодоступність, %	Зв'язування з білками	T _{1/2}
Цефіксим	8 мг/кг/добу	40-50	70	3-4
Цефподоксим	5 мг/кг/добу	50	30	2-3
Цефпрозил	30 мг/кг/добу	95	35	1-2
Цефдінір	14 мг/кг/добу	40	60	2

Примітка: T_{1/2} – період напіввиведення препарату.

Негоспітальна пневмонія

Зростання стійкості збудників, відповідальних за розвиток гострих ІНДШ у дітей, до пеніцилінів та макролідів потребує пошуку ефективної альтернативи.

J. Sengupta та співавт. порівнювали ефективність і безпеку двох пероральних цефалоспоринов 3-го покоління для емпіричного використання в разі ІНДШ у педіатричній популяції в проспективному відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні.

Науковці оцінювали рівень клінічного вилікування, бактеріологічної ерадикації та загальної переносимості. У дослідженні взяли участь 776 дітей (середній вік – 10 років) з бактеріальними ІНДШ. Пацієнти випадковим чином були розподілені на 2 групи, перша з яких (n=396) отримувала цефподоксим (суспензія 5 мг/кг) 2 р/добу, а друга (n=380) – цефіксим (суспензія 4 мг/кг 2 р/добу) протягом 10-14 днів.

Наприкінці терапії рівень клінічного вилікування становив 97 і 86,8%, а ерадикація дорівнювала 93,4 та 82,9% у групах цефподоксиму та цефіксиму відповідно. Отримані результати підтвердили, що цефподоксим завдяки розширеному спектру активності є не тільки добре переносимою, але й більш ефективною альтернативою цефіксиму [8].

Ці дані співвідносяться з результатами Кокранівського систематичного огляду, згідно з яким цефподоксим має порівнянну ефективність з амоксициліном/клавуланатом у лікуванні дітей із негоспітальною пневмонією та може розглядатися в якості альтернативного препарату [9].

Безпека

Цефподоксим має зіставний з іншими пероральними цефалоспоринами профіль переносимості. Найчастішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, є шлунково-кишкові розлади (діарея, часті випорожнення, нудота, блювання, біль у животі) та шкірні реакції. Частота виникнення діареї залежить від віку, частіше вона виникає в дітей віком від 1 місяця до 2 років (12,8%), ніж у дітей старшого віку (6%).

У клінічних випробуваннях, в яких брали участь педіатричні пацієнти, з огляду на частоту непередбачуваних реакцій, серйозних небажаних явищ, лабораторні відхилення та кількість випадків припинення лікування, переносимість цефподоксиму була такою самою, як і у препаратів порівняння [7].

Важливою перевагою цефподоксиму можна вважати низький ризик виникнення перехресних алергічних реакцій у пацієнтів з алергією на пеніцилін. Це пов'язано з розмірами та будовою його бічних ланцюгів, які, на відміну від цефалоспоринов 1-го покоління, значно відрізняються від таких у пеніциліну та ампіциліну [10].

Цефподоксим представлений на ринку України компанією «Сандоз» під торговою назвою Цефма. Висока якість препарату та його ефективність і безпека в лікуванні ІДШ підтверджені тривалим досвідом його застосування в умовах реальної клінічної практики у хворих віком від 12 років. Цефма може призначатися пацієнтам із порушенням функції печінки без корекції дози. За наявності ниркової недостатності корекція дози залежить від швидкості клубочкової фільтрації.

Таким чином, лікарський засіб Цефма має належне співвідношення «ефективність-безпека» та може призначатися в якості альтернативи за неможливості використання препаратів вибору при захворюваннях верхніх та нижніх ДШ.

Література

1. Anne Meneghetti, Zab Mosenifar. Upper Respiratory Tract Infection.
2. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
3. Sader H.S., Jacobs M.R., Fritsche T.R. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Mar;57(3 Suppl): P. 5-12. Epub 2007 Feb 9.
4. Ceftiofime-Utility in Respiratory Tract Infections and Typhoid Fever. Indian Journal of Pediatrics, Volume 71-May, 2004.
5. Polonovski J.M., El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Comparison of ceftiofime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. Presse Med. 2006 Jan;35(1 Pt 1): P. 33-38.
6. Pichichero M.E., Margolis P.A. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. Pediatr Infect Dis J. 1991 Apr;10(4): P. 275-281.
7. Bret Fulton, Caroline M. Perry. Ceftiofime Proxetil. Paediatric Drugs. February 2001, Volume 3, Issue 2. P. 137-158.
8. Sengupta J., Mondal A.K., Jain P., Garg R.D. et al Comparative evaluation of ceftiofime versus cefixime in children with lower respiratory tract infections. Indian J Pediatr. 2004 Jun;71(6): P. 517-521.
9. Rakesh Lodha, Sushil K. Kabra, Ravindra M. Pandey. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews.
10. Michael E. Pichichero. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. Vol 55, №2 / February 2006 The Journal of Family Practice.

Підготувала Ганна Кирпач

4-63-ЦФА-АИГ-1219

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я



ЦЕФМА

цефподоксим

ЄДИНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЦЕФПОДОКСИМ В УКРАЇНІ!³



- Подібний цефтриаксону спектр дії та ефективність^{1,2}
- Ефективна ерадикація найчастіших збудників респіраторних захворювань *Str. Pneumoniae*, *H. Influenzae*^{1,2}
- Зручний прийом: 1 таблетка 200 мг 2 рази на добу⁴

1. М.П.Суворова, С.В.Яковлев. Consilium Medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2002. Том 04(4). 2. Е.Н.Бачинская. Consilium Medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Том 06(1). 3. Мається на увазі єдиний цефподоксим вироблений в країні ЄС та доступний для продажу станом на 15.12.2018, www.drlz.com.ua. 4. Мається на увазі при лікуванні: гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту, бактеріальної пневмонії та синуситу у дорослих та підлітків з нормальною функцією нирок згідно інструкції до медичного використання лікарського засобу Цефма www.drlz.com.ua.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефма.

Діюча речовина: цефподоксим. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Код АТХ J01D D13.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту цефподоксим призначають у разі хронічної або рецидивної інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; 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. Діти. Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг 2 рази на добу. Категорія відпуску. За рецептом. РП UA/14864/01/02.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-01-ЦФА-АИГ-0119