

Цефподоксим у лікуванні інфекційних захворювань дихальних шляхів

Рациональна антибіотикотерапія інфекційних захворювань дихальних шляхів залишається одним з актуальних питань клінічної практики вже впродовж багатьох років. На відміну від бактеріємії, інфекцій сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, етіологію респіраторної інфекції зазвичай встановити не вдається. Перш за все це зумовлено тим, що очікування результатів мікробіологічної діагностики може відтермінувати початок лікування, через те що при позалікарняних респіраторних інфекціях її проведення не є рутинною процедурою. Що стосується синуситу, то виконання пункції носових пазух для отримання культури патогена також не проводиться, адже це доволі болюча та незручна для виконання у клінічній практиці процедура. Саме тому найбільш зручною та оптимальною є емпірична антибіотикотерапія, при призначенні якої необхідно враховувати найбільш ймовірного збудника та специфіку регіональної чутливості до антибіотиків, а також фармакокінетику (ФК), фармакодинаміку (ФД), ефективність і безпеку лікарських засобів.

Основні принципи емпіричної протимікробної терапії позалікарняних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів

Враховуючи той факт, що основними збудниками бактеріальних інфекцій дихальних шляхів (БІДШ) є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, а тонзилофарингіт найчастіше спричинюють *Streptococcus pyogenes* (G.C. Schito et al., 2002), антибіотик вибору має бути активним насамперед щодо цих мікроорганізмів. Тому препаратами 1-ої лінії емпіричної терапії позалікарняних БІДШ у дітей у міжнародних і вітчизняних рекомендаціях на даний час залишаються амоксицилін та захищений пеніцилін (Bradley et al., 2011).

Фактори, які впливають на ефективність антибактеріальної терапії: що слід враховувати при виборі антибіотика?

Як відомо, чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів визначається з урахуванням граничних значень мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) антибіотика, визначених Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (CLSI). Проте не менш важливими є особливості ФК та ФД антибактеріальних засобів, адже навіть засіб із найнижчою МІК не буде достатньо ефективним при його неможливості створювати високу концентрацію в тканинах та біологічних рідинах органів дихання. Всі β-лактамі антибіотики (пеніцилін, цефалоспорин) є часозалежними, а їх ефективність визначається проміжком часу, впродовж якого концентрація препарату в крові перевищує МІК (% fT>МІК). При цьому на досягнення пікової концентрації препарату (C_{max}) після його перорального прийому впливає швидкість вивільнення діючої речовини з лікарської форми, ступінь всмоктування та вираженість ефекту «першого проходження» через печінку, а також ступінь тканинної проникності засобу та тривалість періоду напіввиведення. Препаратами, які відповідають цим критеріям та наближені до умовного «ідеального препарату», а саме — після прийому внутрішньо швидко і практично повністю всмоктуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та мають низький ступінь зв'язування з білками плазми крові, є амоксицилін та комбінація амоксициліну з клавулановою кислотою. Що стосується пероральних цефалоспоринів, то найкращі результати демонструє цефподоксим (табл.). Незважаючи на те, що активність цефдініру *in vitro* майже ідентична цефподоксиму, він повільніше абсорбується та має вищий ступінь зв'язування з білками (L. Molloy et al., 2020).

В-лактамі антибіотики: механізм дії та резистентність

Механізм дії β-лактамних антибіотиків зумовлений їх здатністю порушувати синтез клітинної стінки бактерій за рахунок незворотного зв'язування з пеніцилінозв'язуючими білками (ПЗБ), які розташовані на клітинній стінці бактерій і відіграють важливу роль у формуванні та підтримці її структури. Резистентність до β-лактамних антибіотиків може бути пов'язана з продукцією ПЗБ зі зниженою афінністю до β-лактамних антибіотиків, зміною клітинної стінки, які обмежують доступ до ПЗБ, утім основним механізмом розвитку резистентності насамперед є продукція β-лактамаз, що руйнують β-лактамне кільце антибіотика та викликають його ферментативну інактивацію. Резистентність *S. pneumoniae* до пеніциліну останніми роками стрімко зростає, що підтверджується

іноземними та українськими дослідженнями (R. Cohen, 2002; SOAR, 2020). Саме тому як засіб вибору для емпіричної терапії позалікарняних БІДШ у дітей зазвичай використовують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорин. Частота терапевтичної невдачі при застосуванні пеніциліну для лікування тонзилофарингіту може сягати 10-30% (M.E. Pichichero, 1995), хоча збудник залишається при цьому чутливим до β-лактамі. Можливими причинами цього можуть бути поганий комплаєнс та змішана колонізація іншими мікроорганізмами, наприклад *S. aureus*, *H. influenzae* або *M. catarrhalis*, які здатні руйнувати β-лактамази. Таким чином, призначений антибактеріальний препарат також повинен володіти високою активністю проти β-гемолітичного стрептокока групи А, бути стійким до дії β-лактамаз та ефективним при призначенні у коротких схемах лікування.

Шляхи подолання резистентності

Як альтернативу можна розглядати призначення макролідів, проте у багатьох країнах повідомляється про неухильне зростання резистентності до макролідів, у той час як цефподоксим показав високу активність *in vitro* відносно *S. pyogenes* із МІК₉₀<0,06 мг/л. Клінічні дослідження продемонстрували, що терапія цефподоксимом у дозі 200 мг/добу впродовж 5-10 днів не поступається за ефективністю ерадикації β-гемолітичного стрептокока групи А стандартній схемі лікування з використанням пеніциліну впродовж 10 днів для лікування тонзилофарингіту в дорослих та дітей. У педіатричних дослідженнях частота ерадикації після п'яти- або десятиденного курсу цефподоксиму була значно вищою, ніж при застосуванні пеніциліну протягом 10 днів (R. Cohen, 2002).

Дані клінічних досліджень свідчать, що цефподоксим проявляє хорошу активність *in vitro* проти *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, а його ефективність співставна з такою для амоксициліну та комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою при лікуванні гострого синуситу в дітей та дорослих. Так, частота клінічного одужання дорослих пацієнтів із гострим синуситом була значно вищою після десятиденного курсу лікування цефподоксимом порівняно із цефаклором (R. Cohen, 2002). Цефподоксим та цефуроксим продемонстрували більш виражену антибактеріальну активність у відношенні пеніцилінчутливих та помірно чутливих *S. pneumoniae* (МІК₉₀ 0,06-4 мг/л), ніж цефаклор, цефіксим і цефуроксим. При цьому азитроміцин та кларитроміцин у деяких країнах виявляли знижену активність навіть по відношенню до пеніцилінчутливих штамів *S. pneumoniae*. Цефподоксим ефективний при ураженні респіраторного тракту грамнегативними мікроорганізмами. Так, при інфекції, спричиненій *H. Influenzae*, МІК₉₀ цефподоксиму становить 0,12-0,25 мг/л, у той час як в окремих країнах, зокрема Австрії та Італії, спостерігається зниження чутливості *H. influenzae* до азитроміцину та кларитроміцину (МІК₉₀ 2-8 мг/л). При інфекції, спричиненій *M. catarrhalis*, найбільш доцільне застосування цефподоксиму, цефіксиму, цефтибутену та макролідів, у той час як амоксицилін втрачає свою ефективність при наявності β-лактамазопродукуючих штамів. Нещодавно розроблені цефалоспорины демонструють задовільну активність проти *K. pneumoniae*, тоді як цефаклор, цефуроксим, так само як і макроліди, — слабку; амоксицилін активності щодо *K. pneumoniae* не виявляє (G.C. Schito et al., 2002).

Таблиця. ФК характеристики та прогнозована ФД окремих пероральних β-лактамних антибіотиків							
Препарат	Доза	Абсорбція (%)	Зв'язування з білками плазми (%)	Період напіввиведення (год)	Контрольні точки CLSI	Контрольні точки ФК/ФД	% fT>МІК
Ідеальний препарат	—	↑	↓	↑	—	—	>35-50
Амоксицилін	45 мг/кг/добу за 2 прийоми	89	≈20	1-1,5	≤2	≤2	33,3
Цефподоксим	5 мг/кг/добу за 2 прийоми	50	21-33	2-3	≤0,5	≤0,5	33,3
Цефпрозил	15 мг/кг/добу за 2 прийоми	90	36	1,3	≤2	≤1	16,6
Цефдінір	14 мг/кг/добу за 1 прийом або 7 мг/кг/добу за 2 прийоми	16-25	60-70	1,7+/-0,6	≤0,5	≤0,25	10

Проблема перехресної реактивності β-лактамних антибіотиків

Ще одним важливим аспектом, який потрібно врахувати при виборі антибактеріального препарату, є наявність алергічної реакції на той чи інший антибактеріальний препарат. Як відомо, усі β-лактами містять чотиричленне кільце (Buonomo et al., 2014), яке визначає їх антибактеріальну активність і водночас є загальною антигенною детермінантою, що зумовлює явище перехресної алергії всередині цієї групи антибіотиків. Проте накопичені останнім часом дані свідчать, що ризик розвитку перехресної алергічної реакції між пеніциліном та цефалоспорином становить 10,9% при застосуванні цефалоспоринів I генерации, у той час як для цефалоспоринів III покоління цей показник становить лише 1,1% (L. Molloy et al., 2020).

Місце та роль цефподоксиму в лікуванні позалікарняних БІДШ

Пероральні цефалоспорины як альтернатива показані пацієнтам з інфекційними захворюваннями дихальних шляхів у разі неефективності чи непереносимості терапії на основі амоксициліну. Цефподоксим — цефалоспорин III покоління — швидко всмоктується у ШКТ, має високу біодоступність та проникає в тканини, зокрема у мигдалики та легені, а також у плевральну рідину, рідину шкірного пухирця та запалену тканинну рідину, утворюючи в них концентрацію, що перевищує МІК₉₀ для більшості мікроорганізмів. Цефподоксим є високоефективним *in vitro* проти широкого кола грам-позитивних і грамнегативних бактеріальних патогенів, що відповідають за розвиток поширених інфекцій дихальних шляхів, таких як гострий синусит, тонзилофарингіт та негоспітальна пневмонія. Цефподоксим не поступається клінічною ефективністю стандартній терапії антибіотиками першої лінії при кожному з цих захворювань.

Підготувала **Ольга Нестеровська**
Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.
4-70-ЦФА-АИГ-0921

Довідка ЗУ

В Україні цефподоксим представлений препаратом Цефма дитяча суспензія та випускається у вигляді порошку для приготування оральної суспензії (5 мл оральної суспензії містять 40 мг цефподоксиму, 1 мл суспензії містить еквівалент 8 мг цефподоксиму). Цефма дитяча суспензія може застосовуватися для лікування інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт, гострий та середній отит), інфекції дихальних шляхів (включаючи пневмонію, бронхопневмонію, гостру екзацербацию хронічного бронхіту), неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів, інфекції шкіри та м'яких тканин у дітей віком від 4 тижнів. Рекомендована доза для дітей становить 8 мг/кг на добу за 2 прийоми з інтервалом у 12 годин. Для відмірювання точної дози разом із флаконом поставляється градуйований шприц (10 мл) із поділками 0,5 мл.

ЦЕФМА
ДИТЯЧА СУСПЕНЗІЯ

Цефподоксиму проксетил

Єдина європейська суспензія цефподоксима в Україні^{1,2}

Єдина суспензія цефподоксима, яка має шприц-дозатор^{1,2}

Ефективна ерадикація найчастіших збудників респіраторних захворювань Str. Pneumoniae, H. Influenzae^{3,4}

Рекомендована доза суспензії ЦЕФМА становить 8 мг/кг/добу, приймати в ДВА прийоми з інтервалами в 12 годин¹

НОВИНКА!

Новинка від компанії "Сандоз" – Цефма дитяча суспензія, єдиний на ринку України європейський цефподоксим^{1,2}

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефма. UA/78064/01/01. <http://www.dfb.com.ua/>

2. М'ягся на увазі цефподоксиму, вироблений в країні ЄС та доступний для продажу станом на 01.02.2021

3. М.П. Суворова, С.В. Яковлева. Соплатил Медісуп. Інфекции и антимикробная терапия. 2002. Том 04(4)

4. Е.Н. Баченкова. Соплатил Медісуп. Інфекции и антимикробная терапия. 2004. Том 08(1)

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕФМА (СЕРМА)

Дітячя речовина цефподоксим: 5 мл оральної суспензії містить цефподоксиму проксетил 52,219 мг, що відповідає 40 мг цефподоксиму; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію до медичного застосування. Лікарська форма: Порошок для оральної суспензії. Фармакокатегорія: антибіотик. Антибактеріальна група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші флакони антибіотиків. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ: J01D D13. Показання: Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками.

– інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт, гострий та середній отит);

– інфекції дихальних шляхів (включаючи пневмонію, бронхопневмонію, гостру екзацербацию хронічного бронхіту);

– неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів;

– інфекції шкіри та м'яких тканин.

Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 4 тижнів до 12 років. Немовлятам віком від 3 місяців до 3 років недостатність лікування препаратом не рекомендується, оскільки такий досвід відсутній. Категорія відпуску: За рецептом. IP UA/78064/01/01. Затверджено наказом МОЗ України від 10.09.2021 №1922. Коротка інструкція узгоджена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату ЦЕФМА ДИТЯЧА СУСПЕНЗІЯ, затвердженої Наказом МОЗ України від 25.04.2020. 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 проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заводу: +380 (44) 389 30 30 (вартість дзвінка згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), info@ufefma.com, www.sandoz.ua, ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (м. Г.).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-11-ЦФА-РЕЛІ-0221

SANDOZ A Novartis Division

Здоров'я України

29