

Цефподоксим проксетил у дорослих пацієнтів: особливості, переваги, позиції в клінічних протоколах

Цефподоксим проксетил – напівсинтетичний цефалоспорин широкого спектра дії, розроблений японською компанією Sankyo Co. Ltd. Це один із перших цефалоспоринів III покоління в пероральній формі, що став зручною та ефективною альтернативою ін'єкційному цефтріаксону, загалом добре переноситься і демонструє високий терапевтичний потенціал у пацієнтів з різними поширеними інфекціями. Цефподоксим найбільше використовується для лікування інфекцій дихальних і сечовивідних шляхів, проте його корисність також була продемонстрована при лікуванні інфекцій шкіри, гострого середнього отиту, фарингіту, тонзиліту та захворювань, що передаються статевим шляхом [1].

Особливості молекули та спектр протимікробної дії

Цефподоксим проксетил – це проліки, тобто неактивна субстанція, що потребує активації *in vivo*. Після перорального прийому і всмоктування молекула деацетилюється за участі естераз стінки шлунково-кишкового тракту до активного метаболіту – цефподоксиму. Цефподоксим, як і інші β-лактамі антибіотики, чинить інгібувальний ефект, перешкоджаючи біосинтезу клітинної стінки. Подібно до нових цефалоспоринів, цефподоксим містить в молекулі імінометоксиамінотіазолільну групу, що визначає підвищену бактерицидну активність і стійкість до дії β-лактамаз. Завдяки цим властивостям цефподоксим зберігає високі показники активності проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, стійких до інших антибіотиків, зокрема інших цефалоспоринів [1-3].

Антимікробний спектр

Щодо основних збудників респіраторних інфекцій, за даними досліджень *in vitro* мінімальна інгібіторна концентрація (MIC₉₀) цефподоксиму для 90% досліджуваних штамів *H. influenzae* і *M. catarrhalis* становила ≤1 мг/л; включно зі штамми, що продукують β-лактамазу. За цим показником активність цефподоксиму подібна до такої цефіксиму, але вища, ніж у цефуроксиму, цефаклору й цефалексину. Цефподоксим активніший проти *H. influenzae*, включно зі штамми, що продукують β-лактамази, ніж амоксицилін/клавуланова кислота, хоча ці препарати чинять подібну дію проти *M. catarrhalis* [2].

Цефподоксим високоактивний проти *Streptococcus pyogenes* і чутливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae* (MIC₉₀ ≤0,06 мг/л). Крім того, стійкі до пеніциліну штами *S. pneumoniae* помірно чутливі до цефподоксиму, але стійкі до цефіксиму та цефаклору. Активність цефподоксиму щодо цих стрептококів подібна до активності цефуроксиму та амоксициліну з клавулановою кислотою або без неї, але вища, ніж у цефіксиму чи цефаклору [1, 2].

Інгібіторна активність цефподоксиму проти низки анаеробних патогенів дихальних шляхів, включно з *Prevotella*, *Peptostreptococcus* і *Fusobacterium spp.*, подібна до активності цефаклору, цефуроксиму та амоксициліну [2].

Цефподоксим особливо активний проти *Neisseria spp.*, включно з *N. gonorrhoeae* (MIC₉₀ ≤0,06 мг/л). Більшість тестованих штамів *Enterobacteriaceae*, в тому числі *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella (pneumoniae та oxytoca)* та *Providencia (reitteri та stuartii)*, чутливі до цефподоксиму (MIC₉₀ <2 мг/л). Загалом, цефподоксим проявляє вищу інгібіторну активність щодо *Enterobacteriaceae* порівняно з цефаклором, цефалексином та цефуроксимом [2].

Більшість чутливих до пеніциліну та метициліну штамів *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus* помірно чутливі до цефподоксиму (MIC₉₀ ≤3 мг/л). Проти стафілококів цефподоксим є набагато активнішим, ніж цефіксим [2].

Цефподоксим в експертних настановах

Гострий тонзиліт / фарингіт

Ключові бактеріальні збудники: домінує *S. pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А); рідше виявляють *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*.

Антибактеріальна терапія: призначають пацієнтам з високим ризиком бактеріальної інфекції (сумарна оцінка за шкалою Centor ≥3 бали) або з I-II ступенем тяжкості тонзиліту.

Цефподоксим проксетил: відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД)

«Тонзиліт» (наказ МОЗ України від 06.04.2021 № 639) цефподоксим проксетил є препаратом другої лінії [4]. У німецьких настановах пероральні цефалоспорини рекомендовані пацієнтам з алергією на пеніциліни, а також у випадках, коли потрібна надійніша ерадикація β-гемолітичного стрептокока [5].

Дозування: 100 мг 2 рази на добу перорально.

Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)

Ключові збудники: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*; рідше – *M. catarrhalis*, *S. aureus*.

Антибактеріальна терапія: призначають емпірично пацієнтам, які відповідають критеріям ГБРС, або тим, які мають тяжкий перебіг гострого риносинуситу, особливо за наявності високої температури тіла або сильного (одностороннього) болю в ділянці обличчя.

Цефподоксим проксетил: згідно з УКПМД «Гострий риносинусит» (наказ МОЗ України від 11 лютого 2016 року № 85), який базується на консенсусі європейських експертних товариств EPOS, цефалоспорини III покоління є препаратами другої лінії [6]. Товариство інфекційних захворювань Америки (IDSA) рекомендує цефподоксим проксетил в комбінації з кліндаміцином пацієнтам з гіперчутливістю (крім 1 типу) до β-лактамінів [7]. Американська академія сімейних лікарів (AAFP) вважає за доцільне призначати таким хворим цефподоксим проксетил у монотерапії [8]. У настановах SAMP (США) цефподоксим проксетил визначений як препарат для стартової терапії в дорослих із легким ГБРС, які не отримували антибіотики в попередні 4-6 тиж [9].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу перорально. Також цефподоксиму проксетил застосовують в разі невдачі високодозової терапії амоксициліном або амоксициліном/клавуланатом.

Тривалість лікування: визначають індивідуально залежно від тяжкості захворювання. За гострого максиллярного синуситу ефективним є застосування препарату протягом 5 днів.

Гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту

Ключові збудники: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*.

Антибактеріальна терапія: у випадку гострого бронхіту антибіотики призначають в разі ідентифікації бактеріального патогена або високого ризику бактеріальної інфекції на підставі рівня прокальцитоніну. Під час загострень хронічного бронхіту антибактеріальна терапія застосовується за наявності ознак гнійного процесу, після невдачі лікування без включення антибіотиків, а також у пацієнтів із тяжким загостренням.

Цефподоксиму проксетил: вибір цефподоксиму проксетилу як емпіричного лікування гострого і загострень хронічного бронхіту є виправданим, оскільки препарат демонструє потужну інгібіторну активність проти найпоширеніших респіраторних патогенів *M. catarrhalis* та *H. influenzae*, включаючи штами, що продукують бета-лактамази [2]. Крім того, цефподоксим має високу активність щодо пеніцилінчутливих *S. pneumoniae*. Пероральний режим цефподоксиму проксетилу є ефективною альтернативою ін'єкціям цефтріаксону для лікування пацієнтів з асоційованими факторами ризику, включаючи дихальну недостатність та серцево-судинні захворювання [2].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Гострий середній отит (ГСО)

Ключові бактеріальні збудники: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. На практиці виділення збудника не має значення для тактики ведення хворих.

Антибактеріальна терапія: наказом МОЗ України від 9.04.2021 р. № 688 затверджено новий Уніфікований

Клінічна та мікробіологічна ефективність цефподоксиму проксетилу в дорослих пацієнтів у клінічних дослідженнях [17-24]

ФАРИНГІТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 95%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

ГОСТРИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ СИНУСИТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 91%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

БРОНХІТ (загострення)

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 96%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 96%

ПНЕВМОНІЯ (негоспітальна)

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 96%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

ПІЄЛОНЕФРИТ (неускладнений)

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 94%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 94%

ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 93%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 97%

ІНФЕКЦІЇ ШКІРИ І М'ЯКИХ ТКАНИН

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 98%

клінічний протокол «Гострий середній отит» [10]. Згідно протоколу, висока частота самоодужання при ГСО дає змогу застосовувати тактику уважного спостереження, зокрема при однобічному ГСО без отореї. Якщо ж прийнято рішення призначити антибактеріальну терапію (при отореї або тяжких симптомах), виділяють лікування I та II ряду. У пацієнтів, яким призначається перша антибактеріальна терапія, цефподоксим посів позицію альтернативного антибіотика першого ряду для пацієнтів з алергією на пеніциліни. Цефподоксим проксетил також можна застосовувати для повторного лікування після невдачі першої антибактеріальної терапії.

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Негоспітальна пневмонія (НП)

Ключові бактеріальні збудники: у пацієнтів з НП легкого перебігу, які не потребують госпіталізації, при посіві мокротиння найчастіше виявляють *S. pneumoniae*. У 5-10% випадків збудником НП є *H. influenzae*. Основними бактеріальними збудниками НП тяжкого перебігу, яка загрожує

життю пацієнта та є показанням до госпіталізації у ВІТ, є *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, *S. aureus*, грам-негативні ентеробактерії, *M. pneumoniae*.

Антибактеріальна терапія. Негоспітальна пневмонія – абсолютне показання до антибіотикотерапії, яку необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Принципи лікування детально розглянуті в адаптованій клінічній настанові НАМН України (2019) з урахуванням найкращої європейської практики. Основною відмінністю свіжої версії адаптованої клінічної настанови від її попередньої редакції 2016 року є гармонізація з відповідною клінічною настановою Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE). Оскільки наразі не існує достатньо ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, у реальних умовах початкова антибіотикотерапія практично завжди є емпіричною.

Цефподоксиму проксетил: відповідно до адаптованої клінічної настанови [11], наразі важливою проблемою є розповсюдження серед пневмокока штамів зі зниженою чутливістю до пеніциліну. Резистентність пневмокока до пеніциліну звичайно асоціюється зі стійкістю до цефалоспоринів I-II покоління, тетрациклінів, ко-тримоксазолу. Водночас цефподоксиму проксетил зберігає активність проти *S. pneumoniae*, отже, може використовуватися для емпіричної терапії. У пацієнтів із супутніми захворюваннями цефподоксиму проксетил доцільно призначати в комбінації з макролідом, респіраторним фторхінолоном або доксицикліном (настанови ATS/IDSA, 2019) [12].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Тривалість лікування: визначають індивідуально залежно від тяжкості захворювання.

Бактеріальна коінфекція у пацієнтів з COVID-19

Ключові збудники: *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, ентеробактерії.

У «живій» клінічній настанові МОЗУ з ведення пацієнтів із COVID-19 (оновлена в грудні 2021 р.) зазначено, що емпіричну антибіотикотерапію в дорослих слід розпочинати, якщо є клінічні ознаки бактеріальної інфекції, включаючи характерні симптоми та дані візуалізації грудної клітки [13]. Кількість нейтрофілів, що виходить за межі норми, або консолідація крупозних зображень на рентгенограмі грудної клітки може свідчити про наявність бактеріальної інфекції, але їх відсутність не виключає бактеріальної інфекції. Емпіричне лікування антибіотиками слід розпочинати якомога швидше після встановлення діагнозу пневмонії, зазвичай протягом 4 год, не чекаючи результатів мікробіологічних досліджень. Якщо в пацієнта є підозра на сепсис та його стан відповідає будь-якому з критеріїв високого ризику, антибіотикотерапія має бути розпочата протягом 1 год.

Цефподоксиму проксетил. Цефалоспори́ни III покоління (зокрема, цефподоксим проксетил) в комбінації з макролідами є одним із рекомендованих варіантів емпіричної терапії хворих з бактеріальною пневмонією середньотяжкого і тяжкого перебігу. Також ця схема терапії може бути варіантом при розвитку у пацієнта з COVID-19 госпітальної (нозокоміальної) пневмонії з чутливим збудником: цефподоксиму проксетил + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) [13].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Урологічні інфекції

Ключові збудники: *Escherichia coli*.

Антибактеріальна терапія: необхідна в усіх випадках неускладнених та ускладнених інфекцій сечових шляхів – ІСШ (цистит, пієлонефрит) та гострого бактеріального простатиту (ГБП)

Цефподоксиму проксетил. У настановах Європейського товариства урології (EAU) зазначено, що цефалоспори́ни (поряд із фторхінолонами) – це єдині протимікробні агенти, які можуть бути рекомендовані для пероральної емпіричної терапії неускладненого пієлонефриту [14]. Крім того, цефподоксиму проксетил може призначатися при неускладненому циститі в жінок (альтернативний препарат), зокрема під час вагітності; у ступінчастій терапії при ускладнених ІСШ; при гонорейі.

Дозування: гострі неускладнені ІСШ – 100 мг 2 рази на день; ускладнені ІСШ – 200 мг 2 рази на день.

Гострий бактеріальний простатит (ГБП)

Ключові збудники: найчастіше – *E. coli*. Також збудниками є: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*.

Антибактеріальна терапія: рекомендується всім пацієнтам із ГБП.

Цефподоксиму проксетил. В узагальненому огляді міжнародних рекомендацій (EAU, IDSA, DGU, SIGN та ін.)

цефподоксим проксетил як цефалоспорин III покоління рекомендований для емпіричної терапії ГПБ, у тяжких випадках може застосовуватися в комбінації з аміноглікозидом [15].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМК)

Ключові бактеріальні збудники: *S. aureus*, стрептококи, анаероби.

Антибактеріальна терапія: відіграє важливу роль у веденні ІШМК; вибір між топічними і системними препаратами залежить від типу і тяжкості інфекції.

Цефподоксиму проксетил: може застосовуватися для емпіричного профілактичного лікування укусів тварин, при фурункульозі й інших ІШМК (MOPN Guideline, 2020) [16].

Дозування: 200-400 мг 2 рази на добу.

Особливості режиму терапії цефподоксимом

Цефподоксим проксетил може застосовуватися в рамках **ступінчастої терапії**, тобто переходу з ін'єкційного цефалоспориноу III покоління цефтріаксону на пероральний прийом, що дозволяє раніше виписати пацієнта з лікарні та завершити курс терапії вдома. Такий перехід є раціональним завдяки дуже подібним спектрам протимікробної активності цефподоксиму та цефтріаксону.

Прийом таблеток цефподоксиму проксетилу разом з їжею збільшує ступінь всмоктування препарату,

не впливаючи на загальну швидкість всмоктування. Тому **рекомендовано приймати цефподоксиму проксетил під час їди.**

Слід пам'ятати, що ліки, які змінюють шлункову кислотність, впливають на фармакокінетику цефподоксиму. Підвищення рН шлункової рідини після лікування пен- тагастроном, ранітидином, бікарбонатом натрію та гідроксидом алюмінію може зменшити ступінь всмоктування цефподоксиму проксетилу. Це відбувається через меншу розчинність і гіршу стабільність цього препарату в лужному середовищі. Натомість такі препарати, як метоклопрамід або пропантелін, які змінюють моторику шлунка, мінімально впливають на ступінь всмоктування цефподоксиму проксетилу [2, 3].

Цефподоксим виводиться з організму переважно нирками, тому пацієнти з тяжким порушенням функції нирок потребують корекції дози. Якщо значення кліренсу креатиніну вище 40 мл/хв, коригувати дозу не потрібно. Для значень 39-10 мл/хв добову дозу слід зменшити наполовину, тобто уніфіковану дозу 100 або 200 мг приймати 1 раз на добу. При кліренсі креатиніну <10 мл/хв уніфіковану дозу призначають у вигляді разової дози кожні 48 годин, тобто чверть звичайної дози для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції печінки не потрібно коригувати дозу цефподоксиму проксетилу. Вік пацієнта не впливає на фармакокінетику препарату після перорального прийому [2, 3].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

[illegible]