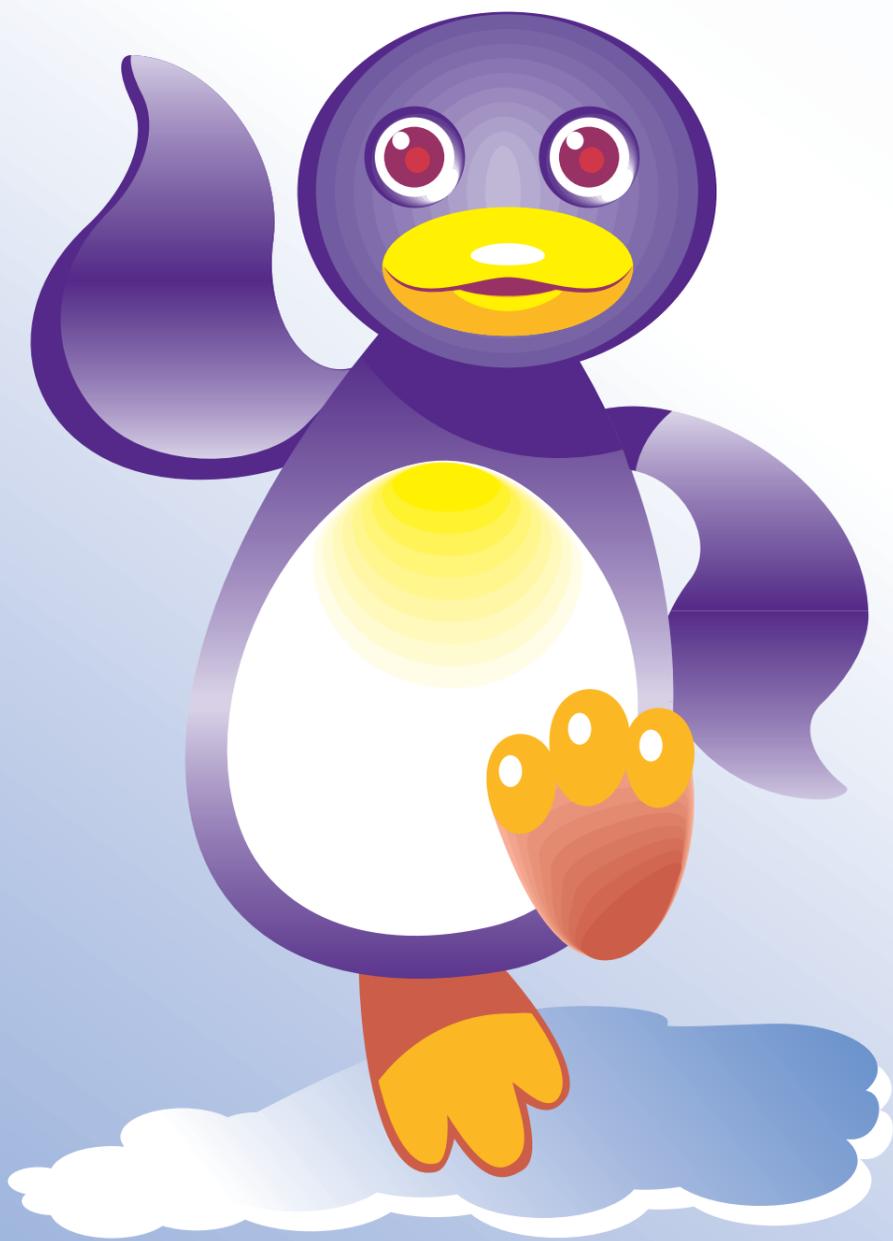


Cefpodoxime Proxetil

# Цефодокс

Дружній,  
завдяки технології Prodrug\*



\* Проліки

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефподоксим; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозінофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична. Р.н.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

# Цефподоксима проксетил (Цефодокс) в свете данных доказательной медицины

**Цефподоксима проксетил – цефалоспорин III поколения с широким спектром антибактериальной активности, предназначенный для перорального применения, – хорошо знаком украинским врачам и пациентам под торговым названием Цефодокс (производства компании «Мегаком») и пользуется у них заслуженным авторитетом. В этом году Цефодокс отпразднует свой первый серьезный юбилей присутствия на отечественном фармацевтическом рынке. За 10 лет ведущими учеными нашей страны было выполнено множество клинических работ, посвященных оценке его терапевтических свойств и профиля безопасности.**

Конечно, исследования касались различных точек приложения препарата, включали пациентов разного возраста, изучали результативность применения цефподоксима проксетила в монотерапии и его эффективность в качестве «командного игрока»... Сведя результаты выполненных испытаний к общему знаменателю, можно утверждать: назначение цефподоксима проксетила обеспечивает соответствующий ожиданиям клинический и микробиологический результат, а главное – хорошо переносится пациентами.

Краткий обзор упомянутых работ будет неполным без описания основных фармакокинетических и фармакодинамических свойств цефподоксима проксетила, его выгодных сторон.

## Особенности и преимущества

Цефподоксима проксетил обладает множеством преимуществ, что подтвердит каждый практикующий врач.

Спектр бактерицидной активности цефподоксима проксетила достаточно широк и охватывает:

- грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы A (*S. pyogenes*), групп B (*S. agalactiae*), C, F и G; *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *Corynebacterium diphtheriae*);

- грамотрицательные патогены (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазу), *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*).

Умеренно восприимчивы к влиянию цефподоксима проксетила метициллинчувствительные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Препарат хорошо распределяется в органах и тканях, создает высокие концентрации в легких, слизистой бронхов, в альвеолярных клетках, плевральной и воспалительной жидкости, плазме крови. Концентрация цефподоксима через 6–8 ч после его приема во много раз выше МПК<sub>90</sub> для основных респираторных патогенов – *M. catarrhalis* (в 2 раза), *H. influenzae* и *S. pneumoniae* (в 20 раз), *S. pyogenes* (почти в 70 раз). Следует отметить, что использование цефподоксима проксетила целесообразно у пациентов с инфекцией, обусловленной *S. pneumoniae*, которые не ответили на терапию пеницилинами. По результатам работы М. Gimenez и соавт. (2007), к цефподоксиму проксетилю оказались чувствительны около 95% штаммов возбудителя.

Цефподоксима проксетил относится к фармакотерапевтическим средствам, созданным по технологии пролекарств. Попадая в организм в неактивной форме, в тонком кишечнике он, образно говоря, «вооружается», дезацетилируясь в активный метаболит цефподоксим. В то же время проксетил в неизменном виде выводится из организма через кишечник. Это позволяет минимизировать вероятность нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, а также развития антибиотикассоциированной диареи.

Цефодокс представлен на рынке в виде 2 лекарственных форм – таблеток по 100 и 200 мг и суспензии, содержащей в 5 мл 50 мг (100 мг) действующего вещества. Суспензия, обладающая приятным лимонным вкусом, – прекрасный вариант антибактериальной терапии в педиатрической практике. Цефодокс в форме суспензии разрешен к использованию у детей начиная с 5 мес.

## Доказательная база: краткий экскурс

«Пиковый» период изучения свойств цефподоксима проксетила пришелся на 1990-е годы: одна за другой открывались новые грани его терапевтического спектра. Оценивались антибактериальная активность *in vitro* (Utsui Y. et al., Yokota T. et al., 1887; Jones R.H. et al., 1987, 1988; Fass R.G. et al., 1988, Sarubbi F.A. et al., 1988 и др.), клиническая эффективность при инфекциях мочевых путей (Nakajima K. et al., 1988), кожи и мягких тканей (Yura J. et al., 1988), респираторной патологии (Odagiri S. et al., 1988). Также был выполнен ряд сравнительных испытаний цефподоксима проксетила с цефаклором (Shiba K. et al., Yura J. et al., 1988). Затем фармакокинетику и результативность использования начали изучать у особых категорий больных – пациентов пожилого возраста и детей. Следует отметить, что лидерами по количеству выполненных работ стали исследовательские группы из Японии и США.

Фундаментальный обзор накопленных данных, касающихся использования цефподоксима проксетила в лечении бактериальных инфекций у педиатрических пациентов – категории больных, в отношении ведения которых возникает наибольшее количество спорных вопросов, – в 2001 г. выполнили ученые из Новой Зеландии В. Fulton и С.М. Perry. Отмечалось, что препарат оказывает бактерицидное действие на большое количество грамположительных и грамотрицательных патогенов, вызывающих различные инфекции у детей, что делает его полезной опцией в эмпирической терапии. В рандомизированных контролируемых исследованиях, выполненных у детей с острым средним отитом, пероральный прием цефподоксима 8–10 мг/кг/сут (как правило, в 2 приема курсом 5–10 дней) оказался как минимум сопоставимым по эффективности со стандартной терапией амоксициллином/клавуланатом, цефиксимом, цефуроксимом аксетилем и цефаклором как по клиническим, так и по бактериологическим критериям.

У маленьких пациентов с фарингитом и/или тонзиллитом использование цефподоксима в дозе 8–10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 5–10 дней было признано по крайней мере столь же результативным, как и 10-дневный курс феноксиметилпенициллина. Более того, в одной из работ отмечались значительные преимущества в пользу цефподоксима по клиническим параметрам, в 2 испытаниях – по бактериологическим критериям. Приблизительно равную эффективность лечения обеспечивали прием цефподоксима длительностью всего 5 дней и 10-дневное использование феноксиметилпенициллина.

Была подтверждена и высокая (сравнимая с таковой амоксициллина/клавуланата и цефуроксима аксетила) результативность цефподоксима проксетила в терапии инфекций нижних дыхательных путей (в первую очередь, пневмонии).

Что касается лечения кожи и мягких тканей, то и здесь цефподоксим оказался среди лидеров: у взрослых и детей с различными видами гнойно-воспалительных процессов (абсцессами, атеромами, фурункулами и карбункулами, инфицированными ранами и др.) он не уступал цефуроксиму аксетилу и цефаклору. Важно и то, что цефподоксим хорошо переносился пациентами детского возраста, частота побочных эффектов не превышала аналогичный показатель для других пероральных цефалоспоринов, а их спектр (желудочно-кишечные нарушения и сыпь на коже) согласовался с данными относительно класс-ассоциированных эффектов. На основании веских доказательств эффективности и безопасности цефподоксима проксетила эксперты сделали следующее заключение: «Это подходящий вариант для лечения педиатрических пациентов с различными бактериальными инфекциями».

Обсервационное исследование для оценки приемлемости пероральных антибиотиков у детей (приверженность к которым, как известно, зависит от вкусовых характеристик препарата и требуемой частоты приема) выполнили в 2011 г. французские ученые под руководством А. Wollner. Цефподоксима проксетил оставил позади цефуроксим аксетил по показателю приемлемости (но несколько уступал амоксициллину/клавуланату), при этом благодаря удобному режиму использования (2 р/сут) он превзошел указанные средства по уровню compliance (91,8 vs 84,6% на фоне приема защищенного β-лактама).

## Применение Цефодокса: опыт украинских ученых

Свою лепту в мировую копилку научных знаний внесли и отечественные специалисты, которыми накоплен значительный опыт практического использования препарата Цефодокс («Мегаком»).

В соответствии с согласительными документами Цефодокс рекомендуется назначать для лечения хронических или рецидивирующих инфекций, а также в случаях известной либо предполагаемой резистентности возбудителя к часто используемым антибиотикам. Его ключевая «точка приложения» – инфекции ЛОР-органов (острый средний отит, синусит, тонзиллит, фарингит) и дыхательных путей (острый бронхит и бронхиолит, осложненный бактериальной суперинфекцией; пневмония).

В работе Ю.В. Митина и Я.Ю. Гомзы (2007) определялась эффективность препарата Цефодокс в терапии заболеваний ЛОР-органов (210 участников с острым гнойным синуситом, острым гнойным средним отитом, обострением мезотимпанита, фурункулом носа, паратонзиллярным абсцессом, хроническим тонзиллитом, в т. ч. после выполненных

хирургических вмешательств). Пациентам назначали Цефодокс по 200 мг 2 р/сут перорально курсом 10 дней (основная группа) или цефтриаксон 1 г 2 р/сут внутримышечно курсом 10 дней (контрольная группа). На фоне терапии Цефодоксом нормализация клинической картины регистрировалась в такие же или более ранние сроки в сравнении с группой контроля (особенно при патологии уха), что позволило сократить время пребывания в стационаре и уменьшить затраты на лечение. Также зафиксировано более быстрое восстановление после проведенных ЛОР-операций у пациентов основной группы. При этом 95% пациентов контрольной группы предъявляли жалобы на болезненность в месте введения цефтриаксона, которая в последующем сохранялась, тогда как получающие Цефодокс, напротив, акцентировали внимание на удобстве приема препарата.

Итоги анализа 3-летнего применения Цефодокса в педиатрической практике презентовали А.П. Волосовец и соавт. в 2010 г. За период с 2006 по 2009 год было пролечено 1111 пациентов с пневмонией, 180 (16,2%) из них в качестве стартового антибиотика получали Цефодокс в дозе 10 мг/кг в 2 приема (максимальная суточная доза – 400 мг, средняя длительность курса – 8 дней). Нормализация температуры тела отмечалась уже на 2-й день лечения, к 3–4-м суткам выраженная положительная динамика симптомов регистрировалась у 92% больных. Кроме того, наблюдалось исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких, лабораторные показатели соответствовали возрастной норме. И родители, и исследователи отметили позитивный настрой и готовность детей соблюдать предписания врача. Не последнюю роль в этом сыграло отсутствие болезненных и психотравмирующих инъекций.

Испытание с участием 40 детей с легким и среднетяжелым течением внебольничной пневмонии было выполнено Т.А. Крючко и соавт. в 2009 г. Возраст участников варьировал от 2 до 10 лет. Первую группу составили дети 2–3 лет, госпитализированные по поводу среднетяжелой внебольничной пневмонии и получавшие ступенчатую терапию (цефотаксим в/м в течение 3 дней с дальнейшим переходом на Цефодокс перорально курсом 5–7 сут), вторую – дети в возрасте 4–10 лет с легким и среднетяжелым течением заболевания, которым назначали пероральный прием Цефодокса. В рамках исследования были продемонстрированы высокая эффективность и относительная безопасность препарата Цефодокс в лечении внебольничной пневмонии у детей. Особого внимания заслуживает факт достижения высокого compliance, что в детской популяции является достаточно редким явлением. Прекрасные результаты, быстрая и выраженная положительная динамика основных симптомов стали веским основанием для того, чтобы рекомендовать прием Цефодокса в качестве действенной стратегии лечения внебольничной пневмонии у детей всех возрастных групп, а также использовать данный антибиотик как компонент схем ступенчатой терапии при выраженном интоксикационном синдроме.

Описанные работы – лишь малая часть из огромного массива доступных на сегодня доказательных данных. Более того, с учетом возможного изменения профиля локальной антибиотикорезистентности украинские врачи продолжают вести наблюдения и «испытывать» препарат в условиях реальной клинической практики с участием разных контингентов пациентов. И Цефодокс, как и раньше, оправдывает возложенные на него надежды.

Одно из последних исследований, выполненное А.Е. Абагуровым и О.Н. Герасименко (2016), включало часто болеющих детей раннего возраста с неосложненной формой внебольничной пневмонии. В качестве стартового антибиотика назначали Цефодокс по 10 мг/кг 2 р/сут. При определении длительности курса приема клиницисты ориентировались на самочувствие пациентов и значения лабораторных параметров, средняя продолжительность лечения составила 8,9±1,5 дня. В группу сравнения вошли дети, сопоставимые по возрасту, тяжести заболевания и проч., в лечении которых использовали парентеральный цефалоспорин III поколения. Уже через 2 дня приема Цефодокса значительное улучшение самочувствия было зафиксировано у 94% участников, также нормализовалась / уменьшилась до субфебрильной температура, возросла физическая активность пациентов. Нормализация физикальных изменений в легких достигалась к 7–12-му дню. Примечательно, что препарат не оказывал негативного воздействия на микрофлору кишечника, все дети хорошо переносили лечение. Возможность использования препарата в виде суспензии позволила избежать таких неприятных манипуляций, как инъекции, что положительно отразилось на эмоциональном состоянии и детей, и их родителей. «Цефподоксима проксетил (Цефодокс компании «Мегаком») можно рекомендовать в качестве стартового антибиотика при лечении внебольничной пневмонии у такой категории пациентов, как часто болеющие дети раннего возраста», – подытожили исследователи.

Подготовила Ольга Радучиц