

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній, завдяки технології Prodrug*



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefpodoxime; 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 призначати 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 – еозинфілія; 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, макулозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулозні 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 серцевбиття, 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

Цефподоксим проксетил: обновленный обзор аналитических, клинических и фармакологических аспектов

Цефподоксим проксетил является цефалоспорином III поколения широкого спектра действия, оказывает мощное антибактериальное воздействие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, обладает высокой устойчивостью к действию β-лактамаз. В условиях in vitro препарат высокоактивен в отношении энтеробактерий, представителей видов Haemophilus и Moraxella, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу, и штаммы, резистентные к действию других пероральных антибиотиков. Препарат хорошо переносится и является единственным цефалоспорином III поколения, имеющим формы выпуска, предназначенные для перорального приема. Цефподоксим назначается перорально для лечения легких и среднетяжелых заболеваний органов дыхания, неосложненной гонореи и инфекций мочевыводящих путей.

Механизм действия

Цефподоксим является полусинтетическим цефалоспорином III поколения. Этот лекарственный препарат доступен для клинического применения в виде пролекарства — цефподоксима проксетила, легко абсорбирующегося в кишечнике и создающего высокие бактерицидные концентрации, значительно превышающие минимально ингибирующую концентрацию (МИК) в большинстве биологических жидкостей; экскретируется почками в неизменном виде. Небольшой молекулярный вес активной молекулы цефподоксима позволяет антибиотику легко проникать через поры в оболочке бактериальной клетки, пересекать периплазматическое пространство и связываться с пенициллин-связывающими белками 1-го и 3-го типа, расположенными в клеточной мембране, что затрудняет синтез пептидогликанов в клеточной мембране и в конечном итоге вызывает гибель бактериальной клетки.

Фармакологические свойства

Всасывание

В условиях in vivo цефподоксим проксетил легко абсорбируется и деэтерифицируется, превращаясь в свой активный метаболит — цефподоксим, системная доступность которого составляет примерно 50%. Пиковая концентрация цефподоксима (C_{max}) в плазме крови достигается на протяжении 2-3,1 часов после перорального приема здоровыми волонтерами. Более 50% принятой дозы цефподоксима попадает в системный кровоток (при рекомендованной дозировке препарата 100-400 мг), около 29-33% препарата экскретируется в неизменном виде с мочой за 12 часов.

Распределение

Цефподоксим хорошо распределяется в тканях и жидкостях дыхательной системы: через 7-12 ч после однократного перорального приема 100-200 мг препарата его концентрация в тканях верхних (миндалины) и нижних (слизистая бронхов, паренхима легких, плевральная жидкость) отделов дыхательных путей значительно превосходит или эквивалентна МИК₉₀ для распространенных патогенов, вызывающих заболевания органов дыхания. Цефподоксим также хорошо распределяется в других клинически и физиологически значимых тканях и жидкостях.

Элиминация

Клиренс цефподоксима уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, поэтому пациентам с клиренсом креатинина ниже 3,0 л/ч может понадобиться уменьшение дозы препарата. Цефподоксим элиминируется преимущественно почками, распределение препарата у пациентов с нарушенной функцией почек изменяется: период полураспада увеличивается одновременно со снижением плазменного и почечного клиренса.

Клинические аспекты

В.В. Eugenie и соавт. (1996) исследовали эффективность перорального цефалоспорина — цефподоксима проксетила, обладающего характеристиками цефалоспоринов III поколения, в лечении большого количества пациентов с инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей. Международный клинический опыт применения цефподоксима доказывает, что эффективность этого препарата в лечении фаринготонзиллита у взрослых составляет 97-100%, у детей — 92-100%.

Эффективность и хорошая переносимость цефподоксима проксетила доказана в различных международных клинических исследованиях (n=7351); поэтому он может быть внесен в перечень антибактериальных препаратов, предназначенных для амбулаторного лечения внебольничных инфекций, а также для применения в стационарах для последующего лечения после первоначального парентерального введения антибиотика.

Фармакокинетическая, бактериологическая и клиническая эффективность, а также безопасность применения такой пероральной формы выпуска цефподоксима проксетила, как суспензия, у детей при различных инфекционных заболеваниях изучалась R. Fujii и соавт. (1991). Побочные действия зарегистрированы у 17 (2,29%) пациентов, они носили транзитный характер; обратимые изменения лабораторных показателей имели место у нескольких пациентов.

C. Muller-Serieys и соавт. (1992) исследовали проникновение цефподоксима проксетила в паренхиму легких и бронхоальвеолярную жидкость у неинфицированных пациентов. Распределение препарата в ткани легких изучали у 12 лиц с затемнением легочного рисунка после перорального однократного приема 260 мг цефподоксима проксетила, что эквивалентно 200 мг цефподоксима. Концентрация препарата в легочной паренхиме спустя 6 часов была по меньшей мере эквивалентна или превышала МИК₉₀ для большинства штаммов микроорганизмов, обычно выделяющихся при инфекционных заболеваниях дыхательных путей.

S. Shakir и соавт. (2007) сравнили клиническую и бактериологическую эффективность цефподоксима проксетила с цефиксимом при брюшном тифе. Они наблюдали за 140 детьми с подозрением на брюшной тиф. В конечном итоге, в соответствии с критериями включения в рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в нем приняли участие 40 больных с культурально подтвержденным диагнозом брюшного тифа; этих пациентов рандомизировали для перорального приема цефподоксима проксетила или цефиксима на протяжении 10 дней. Показатели клинической эффективности оказались сопоставимыми между двумя группами (в каждой группе зарегистрировано по 1 случаю клинической неэффективности); бактериологический анализ крови доказал сравнимую результативность: прием обоих препаратов способствовал эрадикации выделенного возбудителя. Цефподоксим проксетил уменьшал стоимость лечения на 33% по сравнению с цефиксимом. Авторы сделали вывод, что цефподоксим проксетил является эффективным, безопасным и доступным препаратом для пероральной терапии брюшного тифа у детей.

Таблица. Лекарственные взаимодействия цефподоксима проксетила	
Препарат	Эффект взаимодействия
Антациды или H ₂ -блокаторы	Уменьшение пиковой концентрации цефподоксима проксетила в сыворотке крови, снижение степени абсорбции
Пробенецид	Значительно снижает экскрецию и увеличивает системное содержание препарата
Калия клавуланат	Доказана высокая клиническая эффективность и снижение выраженности симптомов инфекционных заболеваний нижних отделов дыхательных путей
Пропантелин	Вызывает незначительное замедление абсорбции препарата, не оказывая влияния на ее степень
Метоклопрамид	Не влияет на степень и скорость абсорбции цефподоксима проксетила

N. Takasugi и соавт. (1996) анализировали эффективность цефподоксима проксетила в лечении послеродовой инфекции. Они доказали, что цефподоксим хорошо проникает в лохии, а мощная антимикробная активность делает его перспективным препаратом в профилактике и лечении послеродовой инфекции, вызванной чувствительными к цефподоксиму микроорганизмами. J.R. Hendrickson и D.S. North (1995) проанализировали экономическую эффективность раннего перехода с внутривенного введения цефтриаксона на пероральный прием сопоставимого по эффективности представителя III поколения цефалоспоринов — цефподоксима проксетила. Консультация фармацевта и ступенчатая терапия с применением цефподоксима ассоциировались со снижением общей стоимости антибактериального лечения.

E. Novak и соавт. (1992) исследовали эффективность перорального цефподоксима в лечении неосложненного гонококкового уретрита у мужчин. В открытом исследовании, анализировавшем влияние величины дозы препарата на его эффективность, пациентам мужского пола с неосложненной инфекцией Neisseria gonorrhoeae (n=58) рекомендовали перорально принимать цефалоспорин расширенного спектра действия — таблетки цефподоксима проксетила, содержавшие 600, 400, 200, 100 или 50 мг препарата. Результаты, полученные этими исследователями, доказали, что разовая доза цефподоксима проксетила (до 50 мг) является эффективным, хорошо переносимым лекарственным средством для терапии неосложненной гонореи у мужчин.

Клиническая эффективность другой пероральной формы выпуска этого цефемового антибиотика (порошка для приготовления сиропа) в лечении различных острых инфекций у детей анализировалась T. Kasagi и соавт. (1994). Фармакокинетические и клинические исследования порошка для приготовления сиропа, содержащего цефподоксим проксетил, в педиатрии проводились также T. Motohiro и соавт. (1989). В одном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании, выполненном G.J.F. MacLoughlin и соавт. (1996), эффективность и безопасность цефподоксима проксетила (2 р/сут) в лечении острого среднего отита у детей сравнивалась с таковыми цефаклора (3 р/сут). Двукратный прием цефподоксима по сравнению с трехкратным применением цефаклора признан более удобным для лечения инфекционных заболеваний у детей.

Клинические исследования проводили также H. Portier и соавт. (1994), в общей сложности в них приняли участие 220 взрослых и детей >10 лет (средний возраст 29,5±11,7 лет), страдавших фарингитом/ тонзиллитом; впоследствии их рандомизировали для приема 100 мг цефподоксима проксетила 2 р/сут на протяжении 5 дней

(n=113) или 600 мг феноксиметилпенициллина 3 р/сут в течение 10 дней (n=107). По окончании лечения для окончательного анализа были доступны данные 166 больных; удовлетворительный клинический ответ зафиксирован у 85/88 (96,6%) пациентов, получавших цефподоксим проксетил, и 75/78 (96,1%) больных, принимавших феноксиметилпенициллин. Сокращение длительности антибактериальной терапии в сочетании с высокой клинической и бактериологической эффективностью, эквивалентной стандартной терапии, делают цефподоксим приемлемой альтернативой для лечения фарингитов/ тонзиллитов, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А.

N.T. Awad (2012) исследовал эффективность и безопасность фиксированной комбинации цефподоксима проксетила и калия клавуланата по сравнению с цефуроксима аксетилем в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Прием фиксированной комбинации цефподоксима проксетила (200 мг) и калия клавуланата (125 мг) способствовал более быстрому выздоровлению, чем терапия цефуроксимом аксетилем (500 мг).

T.N. Bairamis и соавт. (1996) анализировали концентрацию цефподоксима в плазме, аденоидах, тканях миндалин детей после повторного приема цефподоксима проксетила. Цефподоксим проксетил назначили 36 детям, перенесшим тонзиллэктомию, аденоидэктомию или оба указанных оперативных вмешательства. Препарат хорошо переносился и доказал возможность принимать его 2 р/сут.

В другом клиническом исследовании, проведенном D. Kavatha и соавт. (2003), эффективность кратковременной терапии неосложненного острого цистита у женщин при помощи цефподоксима проксетила сопоставлялась с таковой при комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом. В многоцентровом рандомизированном исследовании приняли участие пациентки с неосложненной острой инфекцией нижних мочевыводящих путей (n=163), их рандомизировали для приема цефподоксима проксетила (100 мг 2 р/сут) или комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом (одна таблетка, содержащая оба препарата в дозе 160/800 мг, 2 р/сут) на протяжении 3 дней. Был сделан вывод, что 3-дневное лечение острого неосложненного цистита у женщин цефподоксимом проксетилем является более безопасным и эффективным по сравнению с комбинацией триметоприма с сульфаметоксазолом.

Лекарственные взаимодействия

Возможные взаимодействия цефподоксима проксетила с различными препаратами представлены в таблице.

Нежелательные явления

Прием цефподоксима может сопровождаться тошнотой, диспепсией, сухостью во рту и горле, вздутием живота, снижением аппетита, запором, кандидозом ротовой полости, анорексией, гастритом, язвами ротовой полости, гастроинтестинальными расстройствами, повышенной жаждой, поражениями ротовой полости.

Вывод

Цефподоксим проксетил является многообещающим и эффективным препаратом для лечения различных бактериальных инфекций. Дальнейшие научные разработки в области фармакологии, фармацевтических технологий и аналитических методов необходимы для оптимального использования всех терапевтических преимуществ этого цефалоспорина III поколения.

Статья печатается в сокращении.

Pahwa R., Rana A.S., Dhiman S. et al. Cefpodoxime proxetil: an update on analytical, clinical and pharmacological aspects. J. Curr. Chem. Pharm. Sc.: 5(2), 2015, 56-66

Перевод с англ. Лады Матвеевой

