Цефодокс: 10 років успіху

С.П. Кривопустов

21-23 вересня у м. Львові відбулася XVIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», також добре відома українським педіатрам як Сідельниковські читання. Цього року в рамках конференції було проведено науковий симпозіум «Цефподоксиму проксетил у педіатричній практиці України: 10-річний досвід». У цьому огляді пропонуємо ознайомитися з доповіддю доктора медичних наук, професора Сергія Петровича Кривопустова (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця), у якій було розглянуто міжнародний та вітчизняний досвід емпіричної антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей.

– Як відомо, емпірична терапія – це лікування, що ґрунтується на досвіді (цей термін походить від грецького слова empeiria – «досвід»). Тобто така терапія проводиться до отримання результатів лабораторних методів дослідження щодо визначення збудника захворювання та його чутливості до антибіотиків. До речі, стартова антибіотикотерапія інфекційних захворювань органів дихання зазвичай і є емпіричною. Ця початкова терапія є надзвичайно відповідальною з огляду на важливість її успішності та впливу на прогноз захворювання. «Хто неправильно застебнув перший гудзик, уже не застебнеться як слід», – говорив Йоганн Вольфганг фон Готе.

Під час складання алгоритму емпіричного призначення антибіотика сімейний лікар чи педіатр має подумати, які найбільш імовірні збудники можуть бути відповідальні за розвиток інфекції респіраторного тракту у дитини зазначеного віку в конкретному випадку, які антибіотики є найбільш активними проти них, які з них здатні створювати терапевтичні концентрації у вогнищі інфекції, врахувати особливості пацієнта, зокрема, вік, тяжкість перебігу, питання безпеки фармакотерапії, віддати перевагу засобам з більш вузьким протимікробним спектром, обрати оптимальний шлях ведення, врахувати можливість використання ступінчастої терапії тощо. Такі покрокові дії лікаря, зокрема, вдало запропонували С.В. Дьяченко і співавт. (2010).

Етіологія більшості випадків інфекцій дихальних шляхів у дітей є передбачуваною, і саме це дає ключ до вибору емпіричної антимікробної терапії. Йдеться насамперед про *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis.* Особливий акцент слід зробити на питаннях вакцинації дитини: чи щеплена вона проти *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типу B? Наприклад, у США за останні десятиліття завдяки успішній вакцинації проти пневмококової інфекції помітно знижується тягар захворювань, пов'язаних із цими збудниками.

Загальновідомо, що антибіотик буде ефективним лише в тому випадку, якщо патоген чутливий до нього. До речі, ці питання ретельно вивчаються у світі, зокрема, в Європі. Як приклад, експерти обговорюють проблему розвитку стійкості пневмокока до макролідів. Без сумніву, необхідним є моніторинг проблеми резистентності провідних збудників поширених хвороб органів дихання у дітей, причому й на локальному рівні.

У клінічній педіатрії в лікуванні інфекцій органів дихання важливе місце посідають саме бета-лактамні антибіотики. При цьому слід зазначити, що досить широко застосовують цефалоспорини. До речі, ми традиційно раніше говорили про наявність п'яти їх поколінь, з яких чотири дозволені для використання в педіатричній практиці, а три існують і в парентеральній, і в пероральній формах. А влітку цього року Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило цефалоспорин V покоління цефтароліну фосаміл для медичного застосування у дітей уже з 2-місячного віку, у тому числі для лікування пневмонії. Цефалоспорини використовують для боротьби з багатьма патогенами, які відповідальні за розвиток інфекційного захворювання в дитячому віці. До речі, лікарям це добре відомо. Однак слід пам'ятати про випадки, коли цефалоспорини не варто застосовувати, – це акронім «Lame». Так, препарати цієї групи не є активними проти *Listeria*, *Atypicals* (*Mycoplasma* і *Chlamydia*), *MRSA* (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – метицилінрезистентного золотистого стафілокока, крім V покоління), *Enterococcus.*

Визначною подією у фармакотерапевтичному прогресі було розроблення в Японії H. Nakao і співавт. у 1982 р. перорального цефалоспорину III покоління цефподоксиму. Відтоді розпочалося його активне вивчення та клінічне впровадження у клінічну практику у всьому світі, а з 2006 р. цефподоксиму проксетил застосовують і в нашій країні. Так, добре відомим є препарат Цефодокс у формі таблеток по 100 мг і 200 мг цефподоксиму проксетилу та у формі суспензії, що в 5 мл містить 50 мг або 100 мг цефподоксиму проксетилу. Він широко використовується в амбулаторній та стаціонарній педіатричній практиці в Україні під час лікування інфекцій дихальних шляхів у дітей, і ми накопичили власний 10-річний досвід його застосування.

У чому полягає популярність цього лікарського засобу в лікуванні дітей? По-перше, в тому, що цей цефалоспорин III покоління призначають у пероральній формі. Безумовно, досвід лікування цим препаратом сприяв тому, що змінилася думка наших колег про можливість лише парентерального способу використання цефалоспоринів III генерації. Було обґрунтовано важливу тезу про те, що нетяжкі інфекції мають лікуватися без жодної ін'єкції. Підкреслено численні переваги перорального способу використання антибіотиків та забезпечено впровадження методики ступінчастої антибіотикотерапії в педіатрії. По-друге, Цефодокс (цефподоксиму проксетил) активний відносно провідних збудників респіраторних інфекцій *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis.* Він має оптимальні фармакокінетичні властивості, створює необхідну концентрацію саме в тих органах і тканинах, де потрібно для лікування респіраторних інфекцій. По-третє, цефподоксиму проксетил належить до пролікùв, а це вкрай важливо для мінімізації ризику розвитку антибіотикоасоційованої діареї. Результати численних клінічних досліджень, проведених у світі та в Україні, наш власний клінічний досвід свідчать про те, що цефподоксиму проксетил посідає важливе місце серед лікарських засобів, які доцільно використовувати в терапії інфекцій органів дихання у дітей.

Щодо світового та вітчизняного підходу до емпіричної антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей варто зазначити, що лікування гострого БГСА-тонзилофарингіту у дітей ґрунтується на рекомендаціях згідно з Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Як відомо, препаратами вибору є пеніциліни, а в разі алергії на них розглядають питання про призначення цефалоспоринів та макролідів. При цьому в Кокранівському огляді M.L van Driel і співавт. (2013) не виявлено суттєвої різниці між пеніциліном та цефалоспоринами щодо швидкості зникнення симптомів захворювання. Більше того, під час метааналізу, здійсненого R. Casey і M.E. Pichichero (2004), встановлено, що цефалоспорини більш ефективно, ніж пеніцилін, забезпечують бактеріологічну ерадикацію стрептококів. R. Cohen (2002) наводить дані про те, що можливими причинами терапевтичної невдачі у низці випадків на тлі застосування 10-денного курсу пеніцилінів можуть бути недостатній комплаєнс лікування чи змішана колонізація іншими збудниками. І ця проблема може вирішуватися шляхом використання цефподоксиму. Так, Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (2014) надає рекомендацію щодо призначення 5-денного курсу цефподоксиму. Отже, цефподоксим має особливе значення в лікуванні БГСА-тонзилофарингіту у дітей при низькому комплаєнсі до 10-денного курсу пеніциліну за наявності ко-патогенів, що продукують бета-лактамази, у випадках тяжкого, рекурентного перебігу захворювання. Говорячи про гострий тонзиліт, звичайно, слід пам'ятати про інфекційний мононуклеоз, при якому не слід використовувати амінопеніциліни.

У разі гострого середнього отиту у дітей застосовують антибіотики за рекомендацією American Academy of Pediatrics (A.S. Lieberthal et al., The diagnosis and management of acute otitis media, 2013). Значний інтерес становить Кокранівський огляд R.P. Venekamp і співавт. (2015), у якому підкреслено важливу роль антибіотикотерапії в лікуванні гострого середнього отиту у дітей віком <2 років з білатеральним отитом, отореєю. Провідне місце в стартовому емпіричному лікуванні належить амінопеніцилінам, у тому числі захищеним. Важливо зазначити, що серед провідних збудників гострого середнього отиту (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*) тепер домінує *H. influenzae* (M.E. Pichichero, 2013). Крім того, як наголошують R. Kaur і співавт. (2013), у дітей, які отримували амоксицилін/клавуланат з приводу гострого середнього отиту, саме штами *H. influenzae*, що не типуються, є основними збудниками, які зумовлюють розвиток рецидиву. R. Cohen (2002) наводить дані про те, що цефподоксим має високу бактеріологічну ефективність відносно *H. influenzae* та пеніцилінчутливих штамів *S. pneumoniae*, що, у свою чергу, довели J. Klein (1993), R. Dagan і співавт. (1996) та ін. Цефподоксим має особливе значення в лікуванні гострого середнього отиту в дитини, якщо у неї вже використовувалися антибіотики протягом попереднього місяця та за наявності рецидивів цього захворювання.

При гострому бактеріальному риносинуситі під час вибору антибіотика слід враховувати рекомендації IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults Anthony (W. Chow et al., 2012). Як препарат першої лінії розглядають амоксицилін/клавуланат, а серед препаратів другої лінії велике значення має цефподоксим. До речі, у світі змінилися етіологічна структура цього захворювання та питома вага *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* завдяки впровадженню вакцинації проти пневмокока. Так, зменшилася питома вага *S. pneumoniae* і зросла частота інфікування *H. influenzae.* Крім того, як зазначають Tal Marom і співавт. (2014), у дітей молодшого віку важливу роль відіграють полімікробна етіологія синуситу та ураження *M. catarrhalis.* Це змушує акцентувати увагу на застосуванні антибіотиків, що впливають на грамнегативні збудники, бактерії, які продукують бета-лактамазу. R. Cohen (2002) наводить результати досліджень, які свідчать про клінічну ефективність цефподоксиму при гострому бактеріальному синуситі. Отже, цефподоксим має особливе значення у разі підозри на грамнегативний збудник зазначеного захворювання.

В антимікробній терапії пневмоній у дітей заслуговує на увагу керівництво The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America (J.S. Bradley et al., 2011). Амоксицилін слід використовувати при нетяжкій негоспітальній пневмонії як першу лінію терапії у тих дітей, які були раніше здоровими і відповідним чином імунізовані. До альтернативних препаратів належать цефалоспорини, зокрема, серед пероральних – цефподоксим. Цікаво, що, як показало американське дослідження EPIC – Etiology of Pneumonia in the Community Study (S. Jain et al., 2015), впровадження гемофільної і пневмококових вакцин сприяло значному зниженню частоти виникнення бактеріальної пневмонії, і вірусну етіологію пневмонії нині реєструють частіше, ніж бактеріальну, – 73 та 15% відповідно. Однак у світі, за даними ВОЗ, провідне значення досі мають такі бактеріальні збудники пневмонії, як *S. pneumoniae* та *H. influenzae* типу B, що яскраво підкреслює важливу роль вакцинації. Для невакцинованих осіб важливе значення мають такі парентеральні цефалоспорини III генерації, як цефтріаксон або цефотаксим, із пероральних – цефподоксим. Останній, виявляючи високу активність проти грамнегативних збудників, зберігає активність проти *S. pneumoniae* і може бути ефективним проти ампіцилін-резистентних штамів *S. pneumoniae* (Nader Kamangar et al., 2015).

Добре себе зарекомендувала ступінчаста антибіотикотерапія пневмонії. Доцільно згадати публікацію S. In-iw і співавт. (2015) про досвід її застосування при позалікарняній пневмонії у дітей. До ступінчастої step-down терапії, зокрема, належить перехід від внутрішньовенного введення цефалоспорину III генерації (введення цефтріаксону або цефотаксиму) на пероральний прийом цефалоспорину III покоління (прийом цефподоксиму проксетилу у формі суспензії або таблеток).

Отже, цефподоксим має особливе значення при лікуванні пневмонії у разі легкого, середньотяжкого її перебігу у дітей, які не вакциновані проти *S. pneumoniae,* та як другий крок ступінчастої антимікробної терапії. Він зазначений у Кокранівському огляді R. Lodha (2013), його ефективність підтверджується результатами численних досліджень, проведених за кордоном та в Україні, зокрема багатоцентрових досліджень M. Klein (1995), ЦЕФ-ПРОСТО (2011), а також багаторічним власним клінічним досвідом.