

Цефодокс

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

10 років
успіху



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefodoxime; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефодоксиму 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 широкого застосування 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 ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефодоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинofilія; 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 Стівенса-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, астения, 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 цефодоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична. Р.п.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

Сучасні стандарти антибіотикотерапії при позалікарняній пневмонії у дітей

Позалікарняна пневмонія, яка являє собою гостре інфекційне запалення легеневої паренхіми, що виникло поза лікувальним закладом або протягом перших 48-72 год госпіталізації, відноситься до найбільш частих і серйозних захворювань легень у дітей. Позалікарняна пневмонія може розвиватися як первинне захворювання або ускладнювати перебіг гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Поряд із раннім встановленням діагнозу ключовим фактором, що визначає сприятливий прогноз при позалікарняній пневмонії, є своєчасний початок адекватної стартової терапії антибактеріальними препаратами. Сучасні міжнародні стандарти антибіотикотерапії при позалікарняній пневмонії у дітей, які сьогодні повинен знати кожний педіатр і сімейний лікар, докладно розглянув у своїй доповіді під час XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (21-23 вересня 2016 р., м. Львів) академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Віталій Григорович Майданник. Пропонуємо до уваги читачів огляд його виступу.

— Щорічно в усьому світі виникає близько 156 млн випадків позалікарняної пневмонії у дітей віком до 5 років, із них 151 млн випадків реєструються у країнах, що розвиваються. У розвинених країнах на пневмонію хворіють щороку 4-5 млн дітей (приблизно 0,05 епізодів на 1 дитину на рік) і ризик смертності дуже низький (I. Rudan et al., 2008). У 2015 р. у світі зафіксовано 5,9 млн випадків смерті дітей віком до 5 років (K.K. Yadav, S. Avanthi, 2016). У структурі смертності дітей пневмонія становить від 1,3% до 2,6% (або >2 млн дітей на рік). В Україні цей показник становить 9,1%. Для порівняння: у Швеції — 4,8%, у США — 5,7%, у Росії — 15,6% (R.E. Black et al., 2016; H. Principi et al., 2011).

В етіології позалікарняної пневмонії у дітей провідну роль продовжують відігравати такі збудники, як пневмокок (*S. pneumoniae*), гемофільна паличка (*H. influenzae*) та мікоплазма (*Mycoplasma pneumoniae*). Дещо рідше збудниками позалікарняної пневмонії стає *Moraxella catarrhalis*, піогенний стрептокок (*S. pyogenes*), золотистий стафілокок (*S. aureus*), гриби, віруси та вірусно-бактеріальні асоціації. Слід зауважити, що етіологічна структура позалікарняної пневмонії істотно різниться залежно від віку дітей. Зокрема, у дітей віком до 1 міс позалікарняну пневмонію частіше викликають *S. aureus*, кишкова паличка (*E. coli*), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Після першого місяця життя різко зростає і залишається домінуючою протягом усього дитинства та підліткового віку роль *S. pneumoniae*. Віруси є частими збудниками позалікарняної пневмонії у дітей першого року життя; на момент досягнення 5-річного віку їх етіологічне значення суттєво зменшується, але поряд з цим у дітей указанного віку зростає значення атипичних збудників, зокрема *M. pneumoniae*.

За останні 5 років у світі було видано декілька оновлених клінічних рекомендацій з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей. Серед них, зокрема, Керівництво Американського товариства інфекційних хвороб та Американського товариства дитячих інфекціоністів (IDSA Guidelines, 2011), Керівництво Британського торакального товариства (BTS Guidelines, 2011), Рекомендації з позалікарняної пневмонії у дітей (Російське респіраторне товариство, Федерація педіатрів країн СНД і Московське товариство дитячих лікарів, 2011), Керівництво Філіппінської академії дитячих пульмонологів (PAPP Guidelines, 2012), Керівництво Дитячого госпіталю Цинцинатті (GREAT Guidelines, 2013) та ін. В Україні 2012 р. також були ухвалені Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей, розроблені Асоціацією педіатрів України.

Рекомендації з антибіотикотерапії позалікарняної пневмонії у дітей в амбулаторних умовах, наведені у британських (BTS Guidelines, 2011) та американських (IDSA Guidelines, 2011; GREAT Guidelines, 2012) керівництвах, не підтримують призначення антибіотиків при вірусних пневмоніях — указується, що за необхідності можливе призначення противірусних препаратів. І в американських, і в європейських рекомендаціях як антибіотик першої лінії при лікуванні бактеріальної пневмонії у дітей будь-якого віку, що були вакциновані проти *S. pneumoniae*, розглядається амоксицилін. Що ж стосується неімунізованих проти *S. pneumoniae* дітей грудного та дошкільного віку, а також дітей шкільного віку та підлітків, то в них антибактеріальними препаратами першої лінії при лікуванні бактеріальних позалікарняних пневмоній мають бути цефалоспорины III генерації або амоксициліну клавуланат. Саме ця рекомендація є актуальною для переважної більшості українських педіатричних пацієнтів, адже, на жаль, у нашій країні кількість дітей, які отримали вакцинацію проти пневмококової та гемофільної інфекції, вкрай низька.

Слід зазначити, що саме цефалоспорины III генерації також пропонується застосовувати у дітей будь-якого віку як альтернативні препарати в разі алергії на препарати першої лінії.

При підозрі на атипичну етіологію позалікарняної пневмонії у дітей шкільного віку в американських рекомендаціях пропонується призначати кларитроміцин, азитроміцин, доксицилін (у дітей старше 7 років), а при алергії на макроліди у дітей віком старше 8 років — левофлоксацин та моксифлоксацин. Однак слід зазначити, що останні два препарати офіційно протипоказані до застосування у дітей в Україні, тому їх застосування можливе лише за життєвими показаннями.

Що ж стосується антибіотикотерапії позалікарняної пневмонії у дітей в умовах стаціонару, то антибіотиками першої лінії для дітей будь-якого віку є амоксицилін/ампіцилін, що вводяться внутрішньовенно. Для лікування неімунізованих пацієнтів із небезпечними для життя інфекціями антибіотиками першої лінії є цефалоспорины III генерації.

Таким чином, при аналізі сучасних міжнародних рекомендацій із діагностики та антибіотикотерапії позалікарняної пневмонії у дітей звертає на себе увагу те, що значне місце відводиться в них цефалоспорином III генерації як при амбулаторному, так і при стаціонарному лікуванні. Насамперед, це пояснюється високою чутливістю до них основних респіраторних патогенів, наявністю лікарських форм для парентерального та перорального введення, а також доброю переносимістю та високим профілем безпеки антибіотиків цього класу. Оскільки сьогодні на етапі амбулаторного лікування позалікарняної пневмонії у дітей беззаперечно перевага надається пероральному шляху застосування антибіотиків, як препарат вибору для стартової антибактеріальної терапії у неімунізованих пацієнтів все ширше застосовують пероральний цефалоспорин III генерації цефподоксиму проксетил (Цефодокс). Після перорального прийому цефподоксиму (200 мг) швидко створює високі концентрації в плазмі крові, які істотно перевищують мінімальні інгібуючі концентрації (МІК90), необхідні для ерадикації основних респіраторних патогенів, зокрема *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* (A.M. Geddes, 1991).

Дослідження *in vitro* продемонстрували більш високу антибактеріальну активність цефподоксиму щодо цілої низки грампозитивних і грамнегативних збудників порівняно з іншими β-лактамами антибіотиками (B. Fulton, C.M. Perry, 2001). Встановлено, що порівняно з цефіксимом та цефпрозілом цефподоксиму має ширший спектр дії та більш високу антибактеріальну активність по відношенню до таких поширених патогенів, як *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*. (A. Aggarwal, S. Rath, 2004).

Згідно з сучасними науковими даними про механізм дії цефподоксиму проксетилу (R. Pahwa et al., 2015) його істотною фармакологічною перевагою є невелика маса активної молекули цефподоксиму (557,6 Da). Це дозволяє йому легко проникати через пори в оболонці бактеріальної клітини та перетинати периплазматичний простір. Цефподоксиму зв'язується з пеніцилін-зв'язуючими білками 1-го та 3-го типу (транспептидаза, карбоксипептидаза), що розташовані в клітинній мембрані. Під впливом цефподоксиму ускладнюється синтез і полімеризація пептидоглікану муреїну (опорного полімеру клітинної мембрани), що зрештою викликає загибель бактеріальної клітини.

Цефподоксиму проксетил (Цефодокс) є сучасним цефалоспорином III генерації, призначеним для перорального прийому. Саме це робить його оптимальним



В.Г. Майданник

препаратом для застосування при амбулаторному лікуванні позалікарняної пневмонії у педіатричній практиці, оскільки в усьому світі саме цей шлях введення антибіотиків у вказаній клінічній ситуації вважається ефективним і безпечним (рівень доказовості А). Парентеральне (внутрішньом'язове або внутрішньовенне) введення антибіотиків необхідно застосовувати при лікуванні пневмоній у педіатричній практиці тоді, коли дитина не в змозі проковтнути пероральні антибіотики (наприклад, через блювання) або її стан дуже тяжкий.

Коли дитина перебуває в стаціонарі, оптимальною та сучасною стратегією лікування є ступінчаста антибіотикотерапія. Цей підхід полягає в тому, що в перші 2-3 доби госпіталізації антибіотики вводять парентерально, а після покращення клінічного стану хворого переходять на пероральний прийом антибіотика того ж класу та продовжують лікування вдома. Стратегія ступінчастої антибіотикотерапії робить лікування більш комфортним для пацієнта за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, знижує ризик постін'єкційних ускладнень, дозволяє скоротити термін перебування дитини в стаціонарі та зменшити загальну вартість лікування. Слід зазначити, що Цефодокс оптимально підходить для реалізації схеми ступінчастої терапії позалікарняної пневмонії та може призначатися як пероральний препарат після короткого курсу парентерального введення цефалоспоринів III генерації (наприклад, цефтріаксону). На цьому етапі ступінчастої антибіотикотерапії, а також при амбулаторному лікуванні позалікарняної пневмонії Цефодокс призначають дітям віком від 5 міс до 12 років у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза — 400 мг). Цефодокс застосовують перорально у 2 прийоми з інтервалом 12 год (максимальна разова доза — 200 мг). Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально і залежить від ступеня тяжкості й особливостей клінічного перебігу захворювання.

Ефективність і безпека цефподоксиму проксетилу в лікуванні позалікарняної пневмонії у дітей переконливо доведена в численних клінічних дослідженнях зарубіжних і українських учених. Так, у нещодавно завершеному клінічному дослідженні A. Altawalbeh і співавт. (2015) ефективність цефподоксиму проксетилу в лікуванні позалікарняної пневмонії у дітей оцінювали за динамікою клінічних симптомів, даних фізикального обстеження та рентгенографії органів грудної клітки. У всіх дітей (n=270) у всіх вікових групах (до 14 років) і в обох статях на фоні лікування цефподоксимом було продемонстровано покращення за всіма критеріями оцінки ефективності до 10-го дня лікування; при цьому не було зафіксовано ускладнень або значущих небажаних реакцій на прийом препарату. Автори дослідження дійшли висновку про те, що цефподоксиму проксетил є високо-ефективним антибактеріальним препаратом, що добре переноситься та є безпечним при лікуванні дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. Застосування цефподоксиму дозволило скоротити тривалість стаціонарного лікування дітей із позалікарняною пневмонією, а сам препарат отримав високу оцінку як від батьків пацієнтів, так і від лікарів, що брали участь у дослідженні.

Таким чином, дані сучасних клінічних досліджень, що підтверджують ефективність і безпеку цефподоксиму проксетилу, та 10-річний вітчизняний досвід застосування препарату Цефодокс дають всі підстави для його успішного застосування як стартового перорального антибіотика при позалікарняній пневмонії в неімунізованих дітей як в амбулаторних умовах, так і в умовах стаціонару в рамках реалізації концепції ступінчастої антибіотикотерапії.

Підготувала Олена Терещенко