

# Цефодокс

При інфекціях ЛОР-органів  
та дихальних шляхів

10 років  
успіху



## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефродоксим; 1 таблетка містить цефродоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефродоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефродоксиму 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. 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 ( $\geq 1/10000$ , <1/1000), дуже рідко (<1/10000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливі до цефродоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинофілія; 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, 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 гепатобілярної 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, 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 сечовидлення, протейнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, 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 попереk), 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 цефродоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

P.n.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

# Оптимальный подбор антибиотикотерапии при бактериальных инфекциях дыхательных путей у детей

С 21 по 23 сентября во Львове проходила XVIII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии», посвященная памяти выдающегося украинского педиатра Виктора Михайловича Сидельникова (Сидельниковские чтения). Мероприятие состоялось при организационной поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной медицинской академии наук Украины, Ассоциации педиатров Украины, департамента здравоохранения Львовской областной государственной администрации, Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (г. Киев) и Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. В своих докладах выступающие представили результаты исследований эффективности методов терапии наиболее распространенных заболеваний и синдромов, с которыми сталкиваются в повседневной практике врачи-педиатры и врачи общей практики семейной медицины.



В ходе доклада заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Александрович Леженко рассказал о результатах собственного исследования эффективности антибиотиков различных групп при антибактериальной терапии (АБТ) инфекций дыхательных путей (ИДП) различной бактериальной этиологии у детей.

Профессор отметил, что в последнее время в амбулаторной практике распространилась тенденция чрезмерного назначения антибактериальных препаратов (АБП). Такой подход, по мнению докладчика, является ошибочным, поскольку согласно рекомендациям многих авторов (Snow V., 2001; Ball P., 2002; D. Gilbert et al., 2013; Козлов Р.С. и соавт., 2013) назначение антибиотиков при острых ринитах, риносинуситах, ринофарингитах в первые 7-10 дней от начала заболевания следует рассматривать как нецелесообразное. Не рекомендовано в большинстве случаев назначение АБП и при остром трахеобронхите (исключением составляют острые трахеобронхиты в пожилом возрасте, а также при наличии тяжелой сопутствующей патологии и/или тяжелом состоянии пациента). Все это объясняется тем, что антибиотики не только не обладают эффективностью при лечении вирусных ИДП (острые респираторные вирусные инфекции – ОРВИ, грипп), но и не способны предотвратить в этом случае развитие бактериальных суперинфекций.

Важным вопросом, по словам докладчика, является подбор наиболее адекватной заболеванию группы АБП. И этот выбор должен быть сделан прежде всего с учетом патогена, вызвавшего развитие инфекции. По данным ВОЗ (2009 г.), основными патогенными микроорганизмами, провоцирующими появление бактериальных ИДП у детей, являются:

- *Streptococcus pneumoniae* (50% случаев);
- *Haemophilus influenzae* (20-30% случаев);
- *Moraxella catarrhalis* (10-30% случаев).

По данным авторского исследования профессора Г.А. Леженко, в Запорожской области среди возбудителей острого среднего отита указанные патогены также играют значимую роль, однако доминирующим причинным фактором развития инфекционного процесса является гемофильная палочка, которая была выявлена в 40% случаев. Пневмококк вызывал отит в 25%, а моракселла – в 20% случаев. При исследовании наиболее часто встречающихся в данном регионе возбудителей синусита у детей также преобладала *H. influenzae* (54,1%) и, в меньшей мере, *S. pneumoniae* (13,2%). Золотистый стафилококк в настоящее время играет менее существенную роль в возникновении ИДП в Запорожской области (>10% зарегистрированных случаев).

В мокроте детей, страдающих бронхитом, согласно данным исследования, наиболее представлены *H. influenzae* (33,8%), *S. pneumoniae* (20,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (11,8%). *H. influenzae* занимает лидирующее место в этиологии таких заболеваний дыхательной системы и ЛОР-органов у детей, как острый бронхит (43%), рецидивирующий бронхит (38%), риносинусит (38%), хронический тонзиллит (35%).

Отдельное внимание в своем исследовании автор уделил вопросу частоты встречаемости тех или иных возбудителей внебольничной пневмонии у детей в Запорожской области. В случае развития внебольничной пневмонии наблюдается следующее соотношение частоты встречаемости патогенов:

- пневмококк – 43%;
- гемофильная палочка – 13%;
- золотистый стафилококк – 12%;
- клебсиелла – 10%;
- моракселла – 8%;
- микоплазма – 5%;
- хламидии – 3%.

Докладчик также напомнил о морфологических и патогенетических свойствах *H. influenzae*: этот вид грамотрицательных бактерий имеет капсульные и бескапсульные (L-формы, нетипируемые формы) серотипы. Среди капсульных серотипов выделяют типы a, b, c, d, e и f, наиболее распространенным из которых является тип b.

Инфекции, вызванные гемофильной палочкой, распространяются воздушно-капельным путем (у маленьких детей возможен контактный путь передачи). Гемофильная инфекция относится к антропонозным (входными воротами для нее служит слизистая оболочка носоглотки). Помимо пневмонии, синуситов и отитов гемофильная палочка является также этиологическим фактором развития конъюнктивита, менингита, эпиглотита и ряда других заболеваний.

*H. influenzae* обладает высокой вирулентностью, обусловленной способностью патогена разрывать межклеточные соединения, вследствие чего бактерии легче проникнуть в кровеносное русло. Кроме того, у ряда форм присутствует полисахаридная капсула, позволяющая им избегать опсонизации и фагоцитоза со стороны иммунной системы. Бескапсульные нетипируемые формы *H. influenzae* (NTHi) способны формировать биопленку, которая также увеличивает резистентность бактерии к иммунной системе организма и традиционным антибиотикам, способствуя развитию хронического воспаления. Докладчик привел данные, подтверждающие преобладание инкапсулированных форм над NTHi (65,6 vs 34,4%) у детей с рецидивирующим бронхитом.

Наиболее распространенный среди грамположительных возбудителей ИДП *S. pneumoniae* содержится в мажке мокроты в виде короткоцепочечных пар, спор не образует, жгутиков не имеет, относится к факультативным анаэробам. На средах, содержащих кровь или сыворотку, а также в организме зараженного человека пневмококк образует капсулу. Она, собственно, и является основным фактором вирулентности бактерии, т. к. в ней находится антифагин, препятствующий фагоцитозу пневмококка лейкоцитами. Штаммы пневмококка без капсулы практически не вирулентны.

Патогенетически важное значение имеет также субстанция С пневмококка – тейхоевая кислота в его клеточной стенке, содержащая холин и способная специфически взаимодействовать с С-реактивным белком в организме человека. Вследствие этого взаимодействия происходит активация комплементарного каскада и высвобождаются медиаторы острой фазы воспаления. К токсинам пневмококка относят эндотоксин, гемотоксин, фибринолизин, лейкоцидин и гиалуронидазу.

Согласно результатам исследований зарубежных авторов (Nafstad P., Hagen J.A., Oie L. et al., 1999; Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R. et al., 2004; Nunes S., Sa-Leao R., Carrico J. et al., 2005) в детской популяции наибольшее число бактерионосителей (в данном случае пневмококков) было выявлено в детских домах (51%), детских садах (49%) и младших классах школ (35%). Также значительное число случаев носительства было выявлено среди взрослых, проживающих с детьми (18-29%), старшеклассников (25%) и детей к концу первого года жизни (15%).

При изучении данных 563 пациентов детского возраста профессор установил, что чаще всего пневмококк выделяли у детей, больных пневмонией (>40%), обструктивным (>20%) и рецидивирующим (>20%) бронхитом.

Затрагивая тему рациональной АБТ бактериальных осложнений респираторных вирусных инфекций, выступающий обратил внимание на то, что в случае эмпирического выбора антибиотика (часто у семейных врачей и участковых педиатров отсутствует возможность выявления патогенного микроорганизма, вызвавшего заболевание) следует отдать предпочтение препарату с широким спектром действия, то есть способным воздействовать одновременно на наиболее распространенные возбудители ИДП – *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*.

По данным Г.А. Леженко, наибольшая (стоцентная) чувствительность *H. influenzae*, выделенной у детей в г. Запорожье и Запорожской области, наблюдалась к цефуроксиму и левофлоксацину. Однако последний не рекомендован к применению в педиатрической практике. Чувствительность бактерии к макролидам составляла всего 53,3%. Это объясняется естественной резистентностью бактерий рода *Haemophilus* к этой группе антибиотиков, которая описана в исследовании, проведенном во Франции. В этой научной работе было выявлено, что низкий уровень активности макролидов, линкозамидов, стрептограмин и кетолидов объясняется наличием у бактерий рода *Haemophilus* фоновой активности механизмов эффлюкса, ферментной резистентности (продукция эстераз, фосфотрансфераз), способности к изменению мишеней (вследствие появления у бактерий гена erm, приводящего к специфическому метилированию рРНК). Исследователи пришли к выводу, что рекомендованные дозы макролидов in vivo являются недостаточными для обеспечения эрадикации бактерий рода *Haemophilus* (De L'antibiogramme a la prescription par Francols Jehl. Edition bioMerieux, 2007). Чувствительность же к цефалоспорином у рода *Haemophilus* остается высокой. По данным справочника Сэнфорда по противомикробной терапии (Гильберт Д.Н. и соавт., 2012), не было получено клинических штаммов *H. influenzae*, устойчивых к цефалоспорином III-IV поколений и карбапенемам.

При исследовании докладчиком профилей резистентности *S. pneumoniae*, выделенного у больных ИДП детей в г. Запорожье и Запорожской области, была обнаружена наибольшая (46%) резистентность к оксациллину, эритромицину и клиндамицину. В то время как наибольшая (стоцентная) чувствительность наблюдалась к цефуроксиму, ванкомицину и левофлоксацину. Кроме того, наибольшая активность в отношении возбудителей негоспитальных ИДП (стрептококка, гемофильной палочки и клебсиеллы) наблюдалась у цефалоспоринов II и III поколений. Таким образом, именно антибиотики этой группы рекомендованы докладчиком для лечения ИДП у детей.

В амбулаторной практике, по мнению профессора Г.А. Леженко, следует назначать пероральные формы АБП, а в условиях стационара необходим ступенчатый подход с переходом от парентеральных форм к пероральным при стабилизации процесса.

В качестве оптимального варианта антибиотика группы цефалоспоринов III поколения для применения у детей с ИДП профессор рекомендовал цефподоксима проксетил (Цефодокс®), устойчивый к действию большинства β-лактамаз бактерий. Эффективность цефподоксима проксетила объясняется еще и тем, что он является хорошо абсорбируемым при энтеральном пути введения эфиром цефподоксима, который в стенке тонкой кишки в результате деэтерификации преобразуется в активный цефалоспорин III поколения – цефподоксим.

Бактерицидный эффект Цефодокса охватывает большой спектр грамположительной (включая штаммы, резистентные к пенициллинам) и грамотрицательной микрофлоры. По отношению к грамположительным микроорганизмам препарат наиболее эффективен к пневмококку, стрептококкам групп А (*S. pyogenes*), В (*S. agalactiae*), С, F и G, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *Corynebacterium diphtheriae*. Что касается грамотрицательной микрофлоры, то в этой группе Цефодокс® высокоактивен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella Spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Proteus mirabilis*. По отношению к грамположительным и грамотрицательным анаэробам антибиотик наиболее активен к *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*

Как было установлено в результате многочисленных исследований Г.А. Леженко и соавт., Цефодокс® имеет высокий профиль безопасности. В рекомендуемых дозах препарат показал у детей хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Препарат принимают внутрь во время приема пищи 2 р/день в дозировке 10 мг/кг для детей от 5 мес до 2 лет. Детям с 12 лет и взрослым препарат назначают по 200-400 мг 1-2 р/сут. Длительность курса лечения в зависимости от тяжести заболевания определяют индивидуально.

В заключение докладчик отметил, что применение Цефодокса отвечает принципам рациональной (в т. ч. ступенчатой) АБТ. Таким образом, Цефодокс® является препаратом выбора для врачей первого звена при ведении пациентов детского возраста с бактериальными ИДП.

Подготовил Роман Долинский

