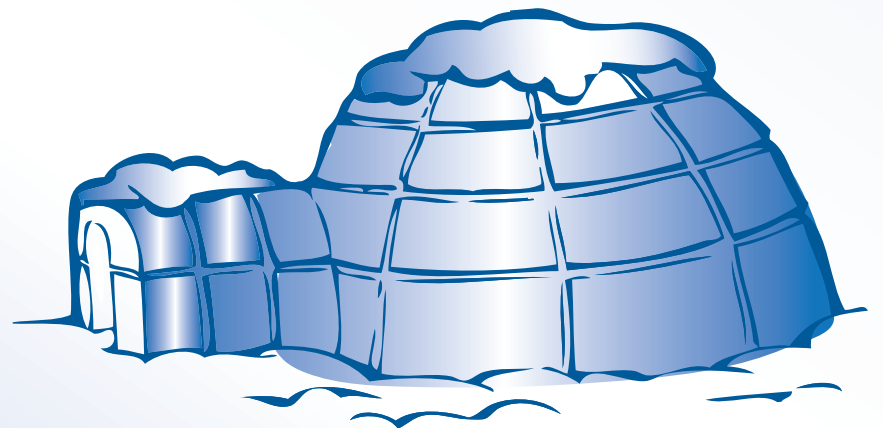


Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології **Prodrug***



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β -лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); 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 цефалоспоринов, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два 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: Інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (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 сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (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. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, 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, підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

Р.п.: №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

Концепция пролекарств: от теории к практике

В педиатрической практике важно применять лекарственные средства, которые не только эффективны, но и безопасны. Одним из механизмов соблюдения безопасности является технология создания пролекарств. О возможностях современной антибиотикотерапии в области детских заболеваний рассказал профессор кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Петрович



Кривопустов на XVI Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти выдающегося украинского ученого-педиатра, члена-корреспондента НАН, НАМН Украины, РАМН, профессора Виктора Михайловича Сидельникова, которая прошла 23-25 сентября 2014 г. в городе Запорожье:

— Пролекарства — это фармакологически неактивные вещества, которые при введении приобретают активность после соответствующего химического или метаболического превращения в организме. Термин «пролекарство» предложен А. Альбертом в 1958 г. Немногом позднее появился термин «латенция лекарственных средств», который подразумевает химическую модификацию вещества с образованием нового соединения, из которого *in vivo* высвобождается исходное соединение.

Первым пролекарством можно назвать уротропин (гексаметилентетрамин), который еще в 1894 г. был введен в клиническую практику немецким терапевтом А. Николайером для лечения инфекций мочевой системы. Из уротропина в кислой среде высвобождаются формальдегид и аммиак, что оказывает при выведении с мочой антисептическое действие.

Интерес к пролекарствам со стороны медицинской общественности растет с каждым годом, чему подтверждением является увеличение количества публикаций по данной теме — от единичных в 80-х годах прошлого столетия до 25 тыс. и более в настоящее время.

К основным преимуществам пролекарств относятся следующие: улучшение приемлемости для пациента, изменения абсорбции, биораспределения, метаболизма, элиминации. Следствием этого на практике являются устранение неприятного вкуса, уменьшение болезненных ощущений в месте инъекции, увеличение абсорбции, снижение токсичности, усиление химической стабильности, уменьшение метаболической инактивации, удлинение или укорочение действия.

На сегодня существуют различные классификации пролекарств, например, разделение по месту биоактивации вещества — внутриклеточно или внеклеточно. В клинической практике пролекарства разделяют на включающие в свой состав вещество-носитель (*carrier-linked prodrug*) и биопрекурсоры (*bioprecursor prodrug*).

Саркоры (*linked prodrug*) — пролекарство, содержащее временную связь данного активного вещества с временной группой-носителем, которая дает улучшенные физико-химические или фармакокинетические свойства и может быть легко удалена *in vivo* (обычно посредством гидролитического расщепления). Возможен направленный транспорт активного вещества через субстанцию-носитель в очаг поражения. В случае если носитель будет распознаваться клеткой-мишенью, можно добиться значительной избирательности действия. В настоящее время данное направление активно применяется в разработке инновационных таргетных противоопухолевых препаратов.

Биопрекурсор *prodrug* — пролекарство, которое в исходном состоянии неактивно,

но в организме из него образуется другое соединение, являющееся активным веществом. Активация может происходить по двум направлениям: энзиматическому (путем метаболизма) и посредством спонтанной биотрансформации (химический путь).

Кроме того, современная наука разделяет пролекарства на так называемые двойные пролекарства (*double prodrug* или *pro-prodrug*), неактивная молекула которых энзиматически или химически трансформируется *in vivo* в две стадии с образованием активного вещества, и общие пролекарства (*mutual prodrug*) — объединение в молекулу двух обычно синергически действующих лекарственных веществ, где одно лекарство служит носителем для другого и наоборот.

К современным стратегиям разумного применения антибиотиков в педиатрии относятся, в частности, следующие: использование ступенчатой антибиотикотерапии эффективными препаратами; пероральный путь применения антибиотиков при нетяжелых инфекциях; технология пролекарств, когда назначаемый в виде неактивного вещества антибиотик в организме пациента превращается в активное соединение и при этом минимизируется риск развития антибиотикассоциированной диареи; принцип минимальной достаточности.

Известно, что к лекарственным средствам, созданным по технологии пролекарств, в частности, относится цефподоксим проксетил — цефалоспориин III поколения для приема внутрь, широко известный в Украине под торговой маркой Цефодокс.

Цефподоксим проксетил в тонкой кишке деэтерифицируется, превращаясь в активный метаболит цефподоксим, таким образом минимизируется риск развития дисбиоза кишечника. После приема от 100 до 400 мг препарата через 1,9–3,1 ч достигается терапевтическая концентрация 1,0–4,5 мг/л. $T_{1/2}$ колеблется от 2,09 до 2,84 ч. Абсолютная биодоступность достигает 50% и может снижаться при приеме антацидов и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (циметидина). Цефподоксим в плазме крови на 18–23% связан с белком, практически не метаболизируется и не экскретируется с калом, а выделяется преимущественно с мочой. Проксетил в неизменном виде выводится из организма через кишечник, не влияя на микрофлору, что уменьшает риск развития антибиотикассоциированной диареи.

Цефподоксим проксетил хорошо распределяется в органах и тканях. В легочной ткани в течение 3–6 ч концентрация препарата достигает 0,6–0,9 — 0,5–0,8 мг/кг, что составляет 70–80% от концентрации в плазме крови, в слизистой бронхов — 0,9 мг/кг (50%), в альвеолярных клетках — 0,1–0,2 мг/кг (10%), а в плевральной и воспалительной жидкости накапливается до 70–100% от концентрации цефподоксима в плазме крови. Концентрация цефподоксима в легочной ткани через 6–8 ч во много раз выше МПК₉₀ для таких респираторных возбудителей, как *Moraxella catarrhalis* — в 2 раза, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* — в 20 раз, *Streptococcus pyogenes* — примерно в 70 раз.

Цефодокс применяют перорально. Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие цефподоксима проксетила 100 мг (200 мг), в одной упаковке 10 таблеток, суспензия 50 мл со вкусом лимона, содержащая в 5 мл 50 мг (100 мг) цефподоксима проксетила.

Цефодокс зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства в ряде клинических исследований, проводившихся на различных клинических базах в Украине. Хорошо известны работы об успешном применении Цефодокса при заболевании ЛОР-органов у детей и взрослых (Ю.В. Митин, Я.Ю. Гомза, 2007; В.В. Бережной, В.Г. Козачук,

И.Б. Орлюк, А.И. Кирнос, 2007; А.С. Журавлев, 2008 и др.), в лечении пневмонии у детей различного возраста (Т.А. Крючко и соавт., 2008; А.Е. Абатуров и соавт., 2008 и др.), подробно изучена безопасность его клинического использования у детей (Л.Н. Боярская и соавт., 2008). Также подтверждением результатов клинических исследований является успешное применение препарата в клинической практике уже на протяжении 8 лет.

Современные разработки по созданию новейших антибиотиков — представителей цефалоспоринов V поколения направлены на создание именно пролекарств (цефтобипрола, мефлокарин и цефтаролина фосамил во взрослой практике). Также следует подчеркнуть, что рациональная антибиотикотерапия уменьшает вероятность развития резистентности к антибактериальным лекарственным средствам, что является глобальной проблемой человечества.

Таким образом, используя технологию пролекарств в своей повседневной практике, врач улучшает эффективность и безопасность назначаемой терапии, повышает приверженность пациентов к лечению.

Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных заболеваний Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко в докладе «Цефподоксим проксетил: 8 лет использования в Украине» сообщила следующее:



— Актуальность проблемы острого неспецифического воспаления легочной ткани объясняется не только высоким уровнем заболеваемости, но и показателями летальности от пневмоний среди детей раннего возраста.

Несмотря на успехи в разработке и внедрении новых антибактериальных препаратов, проблема успешного лечения пневмонии остается нерешенной. И в настоящее время нередко эта патология является причиной смертности детей. Так, за последние 5 лет в Украине на 16,2% возросла смертность населения в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний. Смертность у детей от классических инфекций, в частности вызванных пневмококком, составляет 300–350 случаев ежегодно. Если рассматривать популяцию пациентов в целом, то в Украине каждый год инфекционными заболеваниями страдают более 1 млн человек, что в десятки раз превышает уровень заболеваемости в ведущих странах Европы.

Среди основных причин неблагоприятного исхода пневмонии у детей прежде всего следует рассматривать позднюю диагностику и неадекватную антимикробную терапию. Необходимо отметить также, что эффективная борьба с инфекционными заболеваниями осложняется глобальным ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам. Проблема резистентности во многом обусловлена широким и нерациональным использованием лекарственных средств. На сегодня антибиотики — это одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов. Исследования по всему миру показывают высокий уровень нерационального использования данной группы лекарственных средств.

Основная цель лечения бактериальных инфекций респираторного тракта заключается не только в купировании симптомов острого воспаления, но и в элиминации (эрадикации) основных возбудителей респираторной инфекции. У детей этиологические аспекты пневмонии значительно отличаются от таковых у взрослых. В частности, у детей заболеваемость атипичной пневмонией значительно выше, чем у взрослых. Такие типы воспаления легких,

как микоплазменная и хламидийная пневмония, встречаются гораздо чаще у маленьких пациентов, нежели у взрослых. Заболеваемость вирусной пневмонией также выше у детей. Между тем пневмококк — наиболее распространенный возбудитель пневмонии у школьников и подростков, а пневмонии, вызванные *H. influenzae* типа В, наиболее часто встречаются в тех странах, где вакцинация против гемофильной инфекции еще широко не применяется.

В стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей в настоящее время доминируют бета-лактамы — пенициллины и цефалоспорины. В частности, в детской практике особого внимания заслуживают цефалоспорины, что объясняется многими их положительными свойствами, среди которых присутствуют широкий антимикробный спектр; бактерицидный механизм действия; небольшая частота резистентности микроорганизмов; устойчивость к влиянию многих бета-лактамаз; хорошая переносимость; небольшая частота побочных эффектов; простота и удобство дозирования, что особенно характерно для препаратов последних поколений.

В стартовом лечении нетяжелой пневмонии, а также в схемах ступенчатой антибиотикотерапии в последние годы широко применяются пероральные цефалоспорины III поколения, в частности цефподоксим проксетил (Цефодокс). Цефодоксу присуща хорошая биодоступность. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 ч, он обладает хорошей способностью создавать эффективные концентрации в крови и очагах воспаления. Отличаясь длительным периодом полувыведения, он принимается 2 раза в сутки через 12 ч, что повышает комплаенс. Кроме того, препарат активен в отношении бактерий, продуцирующих β-лактамазы а также подавляет штаммы, антибиотикорезистентность которых обусловлена другими механизмами. Наличие препарата Цефодокс в форме порошка для приготовления суспензии для перорального применения делает его незаменимым в педиатрической практике, где наблюдается дефицит суспензионных форм цефалоспоринов III поколения.

В крупном отечественном проспективном многоцентровом открытом исследовании эффективности и переносимости цефалоспоринового антибиотика III поколения для перорального применения цефподоксима проксетила (Цефодокс) у детей с нетяжелой внегоспитальной пневмонией (ЦЕФПРОСТО), проведенном в 2009–2010 гг. в Украине на базе 8 клинических центров с участием 225 пациентов в возрасте от 5 мес до 18 лет, было продемонстрировано высокую (88%) и умеренную (10,2%) эффективность цефподоксима проксетила (Цефодокс) в лечении детей, госпитализированных в педиатрические отделения стационаров с диагнозом «нетяжелая внебольничная пневмония», и его высокий профиль безопасности. Очень хорошая переносимость была отмечена у 95,5% пациентов, гастроинтестинальные проявления, не требующие отмены цефподоксима проксетила (Цефодокса), зарегистрированы всего у 4,5% детей.

Следовательно, многолетний опыт клинического использования препарата Цефодокс демонстрирует, что его пероральное применение отвечает современным принципам рациональной, в том числе ступенчатой антибиотикотерапии в педиатрии. С учетом показаний к клиническому применению, высокого профиля безопасности, а также удобной формы выпуска и режима дозирования Цефодокс рекомендуется к широкому применению в практике современной педиатрии.

Подготовил **Владимир Савченко**

