

Л.Н. Боярская, Ю.В. Котлова, А.Н. Крыгина, Н.В. Берлимова, А.Г. Давыдова, Е.И. Подлианова, Т.С. Герасимчук,
Запорожский государственный медицинский университет

Микробиологическая безопасность Цефодокса (цефподоксима проксетила) для кишечной нормофлоры при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями

В осенне-зимний период за медицинской помощью по поводу респираторных заболеваний в Украине обращаются до 10 млн человек, из них 52% – дети [1]. Необходимость в применении антибактериальных препаратов возникает при развитии бактериальных осложнений у детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Наиболее часто бактериальные осложнения ОРЗ вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* У детей, ранее получавших антибиотики, ведущую роль в этиологии бактериальных осложнений играют *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Moraxella spp.*, которые могут приобретать лекарственную устойчивость к β-лактамазе.

Препаратом выбора является цефподоксима проксетил (Цефодокс) – цефалоспориновый антибиотик третьей генерации. Имеет расширенный спектр бактерицидного действия по сравнению с другими препаратами этого поколения: обладает антибактериальной активностью против грамположительных (в том числе *Staphylococcus sargophyticus*, *Staphylococcus aureus*, включая пенициллина-зообразующие штаммы, *Streptococcus* группы А, В, С, F, G) и грамотрицательных бактерий – штаммов *Haemophilus influenzae*, продуцирующих β-лактамазы. Концентрация цефподоксима в легочной ткани через 6-8 ч во много раз выше МПК90 для следующих респираторных возбудителей: *M. catarrhalis* – в 2 раза, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* – в 20 раз, *S. pyogenes* – примерно в 70 раз [2].

Фармакокинетика препарата определяется его химической формулой. Цефподоксима проксетил является пролекарством, которое после абсорбции в тонкой кишке деэстерифицируется, превращаясь в собственно активный метаболит цефподоксим. Наличие неактивной формы антибиотика в просвете кишечника позволяет исключить непосредственное внутрикишечное воздействие на микробиоценоз кишечника пациента [3, 4]

Цель исследования

Для того чтобы оценить влияние Цефодокса на состояние микробиоты толстого кишечника у детей, получавших лечение по поводу бактериальных осложнений острых респираторных заболеваний, было проведено динамическое клиничко-бактериологическое исследование.

Методы и материалы

Критерии включения пациентов в исследование составили: возраст старше 5 месяцев; верифицированные ОРЗ с бактериальными осложнениями, по тяжести течения позволяющие использование пероральных форм антибиотиков; отсутствие антибиотикотерапии в течение месяца до начала заболевания; отсутствие в анамнезе указаний на гиперчувствительность к цефалоспорином

и антибиотикам пенициллинового ряда; согласие пациентов и/или их родителей.

В период с сентября по декабрь 2008 г. под наблюдением находились 20 детей в возрасте 15 месяцев-5 лет (14 больных до 3 лет, 6 – до 5). У 25% детей диагностировали обструктивный бронхит, у 30% – острый стенозирующий ларинготрахеит, у 10% – негоспитальную пневмонию, у 35% – гнойный отит и синусит. Контролировали эпизоды неоформленного кала в течение двух или более последовательных дней, развившиеся на фоне применения антибактериальных средств, а также малые признаки антибиотико-ассоциированной диареи – вздутие живота, разжиженный стул до 3 раз, боли в животе. Назначение цефалоспоринов III генерации было обосновано наличием обстоятельств, исключающих применение пенициллинов, цефалоспоринов I и II поколения: часто болеющие дети, у которых ранее применялись названные антибиотики, наличие аллергических реакций, чувствительность микробиоты. Длительность антибактериальной терапии составляла от 5 до 10 дней. Все пациенты получили один курс антибактериального препарата, который отменялся в связи с клиничко-лабораторной стабилизацией состояния. Пациентам не рекомендовались биопрепараты (эубиотики) на протяжении всего периода наблюдения.

Всем пациентам перед и по окончании курса антибиотикотерапии цефподоксимом проксетилом (Цефодокс) проводилось

бактериологическое исследование кала по стандартной методике [5].

Бактериологическое исследование кала, оценивая состояние просветной микробиоты толстого кишечника, косвенно характеризует состояние приэпителиальной мукозной микробиоты, поскольку формируется из постоянно обновляющегося эпителиального покрова кишечной трубки. В толстом кишечнике концентрация пристеночной и просветной микробиоты одинакова. Нарушение состава просветной микробиоты является индикатором аналогичных изменений в приэпителиальном мукозном биотопе кишечника [6].

Микроорганизмы, выросшие на питательных средах при высевах из наибольших разведений, подвергали родовой (*Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, дрожжеподобные грибы) и видовой (*Staphylococcus*, *Escherichia*) идентификации. Оценку степени тяжести дисбактериоза толстой кишки проводили согласно унифицированной рабочей классификации нарушений микробиоценоза кишечника у детей [7].

Динамику изменений толстокишечной микробиоты оценивали по следующим критериям:

- содержанию доминантной (облигатной) микрофлоры – *Bifidobacterium*, *Lactobacterium* (lg КОЕ/г, удельный вес (%) в общей структуре микробиоты);
- изменению соотношения между аэробной и анаэробной флорой;
- количеству *E. coli* с измененными ферментативными свойствами (lg КОЕ/г);
- появлению транзиторной (условно-патогенной – УП) микрофлоры – *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Micrococcaceae*, в том числе гемолизующих *Staphylococcus*, *Pseudomonadaceae*, дрожжей и дрожжеподобных грибов (lg КОЕ/г).

Клиническое состояние, гастроинтестинальный синдром у детей отслеживали в течение месяца наблюдения после окончания курса приема препарата.

Были выполнены следующие статистические анализы: стандартный описательный (медиана – Me, границы квартильных отрезков (25-75%), средней (M) и стандартного отклонения (σ), достоверность полученных отличий статистически оценивалась

Таблица 1. Влияние антибиотикотерапии (цефподоксима проксетила) на количественный состав толстокишечного биотопа у детей

Микрофлора	До антибиотикотерапии lg КОЕ/г		После курса антибиотика lg КОЕ/г		W	p
	M	σ	M	σ		
Анаэробная ассоциация						
<i>Bifidobacterium</i>	8,4	0,75	8,4	0,82	10,5	1
<i>Lactobacterium</i>	5,65	0,67	5,35	0,49	3,5	0,08
Аэробная ассоциация						
<i>E. coli</i> с неизменными ферментативными свойствами	6,7	1,17	6,5	1,36	39	0,65
<i>Enterococcus</i>	5,24	0,47	5,3	0,47	18	1
УП энтеробактерии	2,55	2,96	3,8	3	11	0,09
Грибы рода <i>Candida</i>	1,8	1,91	1,5	1,93	12	0,74

Таблица 2. Влияние антибиотикотерапии (цефподоксима проксетила) на удельный вес

Микрофлора	До антибиотикотерапии, %			После курса антибиотикотерапии, %			W	p
	Me	25	75	Me	25	75		
Анаэробная ассоциация								
<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacterium</i>	88,97	90,79	99,01	76,84	49,75	99,83	93	0,65
Аэробная ассоциация								
<i>E. coli</i> с неизменными ферментативными свойствами	8,67	0,43	9,08	0,94	0,1	9,07	92	0,63
<i>Enterococcus</i>	0,09	0,01	0,1	0,07	0,01	0,1	91	0,6
Условно-патогенная флора	7,9×10 ⁻⁶	9×10 ⁻⁷	0,07	0,03	5×10 ⁻⁷	0,3	56	0,07

при помощи непараметрических критериев (критерий Вилкоксона для двух групп парных наблюдений – W) [8]. Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета Statistica.

Результаты и их обсуждение

Микробиоценоз толстого кишечника детей перед назначением антибактериального препарата характеризовался измененным микробиологическим пейзажем просветной микрофлоры у 15 (85%) из 20 пациентов. Уменьшение титра *Bifidobacterium* и *Lactobacterium* в пределах одного порядка (в 10 раз) были установлены у 6 (30%) и 9 (45%) пациентов, в пределах двух порядков (в 100 раз) – у 3 (15%) и 8 (40%) соответственно, уменьшение титра *E. coli* с неизменными ферментативными свойствами – у 4 (20%) больных, одновременное снижение титра нескольких видов симбионтной аутофлоры наблюдали у 11 (55%) детей.

Уменьшение удельного веса анаэробных микроорганизмов установили у 4 (20%) пациентов. У 13 (65%) детей наблюдалось недостаточное доминирование анаэробной микрофлоры над аэробной – не более чем в 10 раз. Атипичные формы *E. coli* с измененными ферментативными свойствами обнаружены у одного пациента в титре не превышающем 10% от всей популяции *E. coli*. Увеличение УП энтеробактерий определили у 9 (45%) детей. Значимый титр (10⁵) грибов рода *Candida* установили у одного ребенка.

Таким образом, состояние микробиоценоза толстого кишечника у заболевших ОРЗ с бактериальными осложнениями детей характеризовалось наличием субклинических нарушений микробиоты первой степени у 6 (30%) из 20, второй степени – у 11 (55%) детей, нормофизиологическим состоянием у 3 (15%) из них.

Назначение цефподоксима проксетила не вызвало появление гастроинтестинальных нарушений ни у одного ребенка ни на протяжении времени приема препарата, ни при динамическом наблюдении в течение месяца после выздоровления.

При микробиологическом контроле диагностированы компенсированные формы кишечного дисбиоза без клинического эквивалента первой степени у 5 (25%) из 20, второй степени – у 10 (50%) детей, отсутствие микробиологических изменений – у 5 (25%) пациентов.

Результаты оценки количественного состава и удельного веса облигатной, факультативной, транзитной просветной микробиоты толстого кишечника у детей после лечения цефподоксимом проксетилом представлены в таблицах 1, 2.

По окончании антибактериальной терапии нами отмечено изменение микробиоты толстого кишечника в пределах первой-второй степени дисбиоза (нарастания степени) у 3 детей, у всех пациентов – количественное снижение факультативной микрофлоры толстого кишечника и нарастание титра УП энтеробактерий. Снижение выраженности дисбиотических микробиологических проявлений (1-0, 2-1 степень) установлено у 5 детей. Нормализация микробиоценоза просветной толстокишечной

микрофлоры сопровождалась у 3 (60%) из 5 пациентов возрастанием абсолютного количества доминирующей облигатной микрофлоры, у 2 – нормализацией относительного их содержания – уменьшением титра УП энтеробактерий.

Выявленные в результате наблюдения закономерности подтверждают транзитность и обратимость субклинических микробиологических изменений показателей просветной микрофлоры благодаря способности кишечного биотопа к саморегуляции, вместе с тем характеризует отсутствие клинически значимого негативного воздействия на микробиоценоз кишечника антибактериального

препарата с характеристиками пролекарства.

Таким образом, использование цефподоксима проксетила (Цефодокс) характеризуется микробиологической безопасностью для кишечного микробиологического биотопа детей с бактериальными осложнениями острых респираторных заболеваний.

Литература

1. Волосовец А.П. Рациональная антибиотикотерапия респираторных заболеваний у детей / А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. – Донецк: «Регина», 2005. – 389 с.
2. Fallon R.M. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children / R.M. Fallon, J.L. Kuti, G.V. Doern // Paediatr

Drugs. – 2008. – № 10 (5). – P. 329-354.

3. КОМПЕНДИУМ / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К., 2008.
4. Kakumanu V.K. Gastro-retentive dosage form for improving bioavailability of Cefpodoxime proxetil in rats / V.K. Kakumanu, V.K. Arora, A.K. Bansal // Yakugaku Zasshi. – 2008, Mar 128(3). – P. 439-445.
5. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: методические рекомендации. – Киев, 1986. – С. 27.
6. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с. – ISBN 966-8607-08-02.
7. Куваева И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 1991. – С. 240.
8. Гланс С. Медико-биологическая статистика / С. Гланс. – М., «Практика», 1999. – С. 454.

Цефодокс

цефподоксиму проксетил



Ін'єкції вже в минулому...

- Перший в Україні препарат цефподоксиму проксетилю
- Цефалоспорин III генерації для перорального застосування
- Високоєфективний антибіотик для лікування інфекцій ЛОР-органів та дихальних шляхів¹⁻⁵
- Оптимальний препарат для проведення ступеневої терапії, розпочатої парентеральними цефалоспоринами III генерації³
- Застосовується з 5-місячного віку⁶
- Неактивна сполука (проліки), що всмоктується з шлунково-кишкового тракту та деетерифікується до свого активного метаболіту - цефподоксиму⁶
- Добова доза для дітей віком від 5 місяців до 12 років - 10 мг/кг маси тіла дитини, поділена на 2 прийоми; діти віком понад 12 років та дорослі - 200 мг 2 рази на добу
- 4 форми випуску, що дозволяють легко дозувати Цефодокс у хворих різного віку:
 - суспензія 50 мг/мл - 50 мл
 - суспензія 100 мг/5 мл - 50 мл
 - таблетки 100 мг № 10
 - таблетки 200 мг № 10

1. Мітін Ю.В. та співаєт. 2. Бережний В.В. та співаєт. 3. Волосовець О.П., Кривоустов С.П. та співаєт. 4. Аряєв М.Л. та співаєт. 5. Тяжка О.В. та співаєт. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Цефодокс

Регістраційні посвідчення: Ж/УА/4152/01/01, УА/4152/01/02, № УА/4152/02/01, № УА/4152/02/02, від 23.01.2006 г.

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.