

Застосування цефподоксиму проксетилу в дитячій практиці

Висока захворюваність дітей на респіраторні інфекції залишається найактуальнішим питанням педіатрії. За даними зарубіжної медичної статистики, щорічна захворюваність у дитячій популяції становить 3,6% у віковій групі до 5 років і 1,6% – від 5 до 14 років.

Запальні захворювання дихальних шляхів переважно спричинює вірусно-бактеріальна інфекція: вірус частіше відіграє роль пускового механізму в розвитку запалення, що потім супроводжується появою ускладнень здебільшого бактеріальної природи – гострого захворювання або загострення хронічного фарингіту, тонзиліту, синуситу, отиту, бронхіту та пневмонії. Майже всі відомі сьогодні інфекційні агенти можуть брати участь у розвитку цих запальних процесів, але насправді небезпечними чинниками запалення є досить обмежена кількість мікроорганізмів, серед яких провідні респіраторні патогени час від часу змінюються [2]. Крім того, етіологічний спектр запалення дихальних шляхів залежить від віку дитини й фону, на якому виникає захворювання. У новонароджених переважають стрептокок групи В (*Streptococcus agalactiae*) та грамнегативна флора – *Escherichia coli* (*E. coli*) і *Klebsiella pneumoniae*; рідше – *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*. У дітей від 1 до 6 міс запальні процеси частіше зумовлюються стафілококами, *E. coli* та іншою грамнегативною флорою. Результати спостережень показують також, що вагому роль у розвитку захворювань відіграє хламідійна інфекція [4]. У дітей віком від 6 міс до 6 років збільшується роль пневмококу, гемофільної палички і *Moraxella catarrhalis*, спостерігається зростання кількості мікоплазмових і хламідійних пневмоній.

У всіх вікових категоріях дітей тяжкі запальні процеси переважно зумовлюються змішаною флорою: бактеріально-бактеріальною, вірусно-бактеріальною, вірусно-мікоплазмозною та іншими асоціаціями.

Чинниками госпітальних інфекцій, особливо пневмоній та тих, що виникають на фоні антибіотикотерапії, аспіраційного синдрому, є колиформні бактерії, золотистий стафілокок, гемофільна паличка, анаероби, пневмокок, що мають β-лактамазну активність [1].

Наведені дані свідчать про складність вибору антибактеріальної терапії у дітей та визначення місця окремих антибіотиків у лікуванні респіраторної патології у хворих у сучасних умовах [6]. Високу ефективність лікування можна забезпечити лише за умови використання сучасних протоколів емпіричної антибіотикотерапії, що базуються на знанні етіологічної структури найбільш імовірних збудників та їх потенційної чутливості до препаратів, розроблених з урахуванням міжнародного та вітчизняного досвіду. Важливо враховувати також наявність антибіотиків на фармацевтичному ринку країни та їх вартість [3].

У діючих на сьогодні протоколах цефалоспоринової та пеніцилінової є провідними препаратами для лікування запальних процесів дихальних шляхів. Макролідам притаманна помірна дія на грамположитивну та грамнегативну флору, але вони характеризуються високою активністю щодо мікоплазм, хламідій. Аміноглікозиди діють на грамнегативну мікрофлору та стафілококи, але не впливають на пневмококи. Завдяки цьому аміноглікозиди занесені до протоколів лікування пневмоній у новонароджених, дітей раннього віку та під час терапії тяжких пневмоній у будь-якому віці у разі несприятливого фону, наявності імунологічної недостатності, особливо коли на розвиток пневмонії впливають колібацилярна інфекція та стафілококи. З урахуванням того що головним етіологічним чинником пневмонії у дітей старшого віку є пневмокок, не рекомендується

застосування аміноглікозидів як монотерапії у разі емпіричного лікування, але в сукупності з цефалоспоринами їх використання забезпечує терапевтичний ефект, особливо за невизначеної етіології захворювання. Таким чином, вивчення ефективності, безпечності, сумісності сучасних антибіотиків із різним спектром дії на мікроорганізми не втрачає своєї актуальності [5].

Впровадження в клінічну практику антибіотиків широкого спектра дії, цефалоспоринової, стало, безумовно, однією з найвизначніших подій в історії розвитку антибіотикотерапії. Сьогодні очевидно, що за низкою основних параметрів (спектром антибактеріальної дії, фармакокінетикою, профілем безпеки) цефалоспоринової мають переваги над антибіотиками інших класів, чим і пояснюється їх статус у світі як одних із найбільш широко застосовуваних антибактеріальних препаратів.

Відкриття цефалоспоринової пов'язане з дослідженнями G. Brotzu, який на початку 1940-х рр. висловив припущення, що самоочищення стічних вод у Сардинії зумовлене пригнічувальною активністю особливих мікроорганізмів, а в 1945 р. виділив гриб *Cephalosporium acremonium* (*Acremonium chrysogenum*), який має виражену антибактеріальну активність до грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Із продуктів обміну речовин цього гриба виокремили бактерицидну субстанцію – цефалоспорин С (робочими групами під керівництвом Н. Florey та Е.Р. Abraham, 1955-1962 рр.), який став сировиною для отримання структурної основи цефалоспоринової – 7-аміноцефалоспоринової кислоти (7-АЦК). У 1962 р. у клінічну практику було введено перший антибіотик класу цефалоспоринової – цефалоридин, але їх широке застосування у практичній медицині розпочалося лише наприкінці 1970-х рр. На сьогодні нараховують понад 50 антибіотиків цього класу.

Біохімічно цефалоспоринової є біциклічними сполуками, що складаються з β-лактамною та дигідротіазинового кілець. Обидва кільця утворюють 7-АЦК – спільне ядро молекули цефалоспоринової. У той же час модифікація хімічної структури 7-АЦК супроводжується суттєвими змінами властивостей відповідної сполуки: антибактеріальної активності, параметрів фармакокінетики тощо.

Одним із представників цього класу лікарських засобів є Цефодокс – напівсинтетичний цефалоспорин III покоління для перорального застосування. Його випускають у таблетках, покритих плівковою оболонкою, які містять цефподоксиму проксетилу 100 мг або 200 мг, та у вигляді порошку для приготування суспензії зі смаком лимона, що містить у 5 мл 50 мг та 100 мг цефподоксиму проксетилу. Цефподоксиму проксетил – це неактивна сполука (проліки), яка всмоктується з шлунково-кишкового тракту та деацетилюється до свого активного метаболіту – цефподоксиму.

Цефподоксиму проксетил швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 2-3 год після прийому. Період напіввиведення становить 2,09-2,84 год. Діюча речовина швидко проникає в тканини і рідини, створюючи високу концентрацію в мигдаликах та легенях, яка перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) для більшості мікроорганізмів (табл. 1). Концентрація цефподоксиму в легеневій тканині через 6-8 год після прийому в кілька разів перевищує МПК₉₀ для

Таблиця 1. Спектр антибактеріальної активності цефподоксиму проксетилу

Грамположитивні мікроорганізми	<i>Staphylococcus aureus</i> (включаючи пеніциліназопродукуючі, але не метицилінрезистентні штами), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus</i> spp. (групи С, F, G)
Грамнегативні мікроорганізми	<i>E. coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (включаючи β-лактамазопродукуючі штами), <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (у тому числі пеніциліназопродукуючі штами), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia rettgeri</i>
Анаероби	<i>Peptostreptococcus magnus</i>

таких респіраторних агентів: *M. catarrhalis* – у 2 рази, *H. influenzae* та *S. pneumoniae* – у 20 разів, *S. pyogenes* – приблизно у 70 разів. Цефподоксиму практично не метаболізується в печінці, тому його можна призначати навіть пацієнтам із тяжкими захворюваннями гепатобіліарної системи. Виводиться переважно з сечею.

Показаннями для застосування цефподоксиму проксетилу є інфекції ЛОР-органів і респіраторної системи (фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит, гострий та хронічний бронхіт, пневмонія); інфекції сечостатевої системи (гострий та хронічний пієлонефрит, цистит, уретрит, асимптомна бактеріурія, гостра неускладнена уретральна, цервікальна та аноректальна гонорея); інфекції шкіри та м'яких тканин.

Таблиця 2. Розподіл дітей за нозологічними формами і віком

Нозологічні форми	Вік				Загалом
	до 1 року	1-3 роки	3-5 років	> 5 років	
Пневмонія	1	3	1	2	7
Гострий бронхіт	1		1	6	8
Гострий обструктивний бронхіт			2	3	5
Гострий фарингіт				2	2
Загострення хронічного тонзиліту			5	7	12
Середній отит			1	1	2
Синусит				4	4

Слід враховувати, що препарат може стати причиною хибнопозитивного результату реакції Кумбса та клінічно незначимих змін у результатах лабораторних досліджень функції печінки та крові. Одночасне призначення цефподоксиму проксетилу з високими дозами антацидів або блокаторів H₂-рецепторів знижує пікові концентрації цефподоксиму в плазмі на 24-42% та ступінь абсорбції на 27-32%, але не впливає на швидкість останньої. Препарат може бути призначений у вигляді монотерапії або в комбінації з антибактеріальними препаратами інших груп, наприклад з аміноглікозидами, пеніцилінами.

Метою дослідження було вивчення клінічної ефективності, профілю безпеки та сумісності цефподоксиму проксетилу (Цефодоксу) в лікуванні дітей, хворих на запальні процеси дихальної системи.

Завдання дослідження: на підставі отриманих клінічних, інструментальних та лабораторних даних зробити висновки:

- щодо клінічної та бактеріологічної ефективності препарату у дітей;
- стосовно профілю безпеки препарату в разі застосування у дітей, хворих на запальні процеси дихальної системи.

Продовження на стор. 42.

Застосування цефподоксиму проксетилу в дитячій практиці

Продовження. Початок на стор. 41.

Матеріали та методи

У групу дослідження ввійшли 32 хворих: із них у 7 було діагностовано пневмонію, у 8 – гострий бронхіт, у 5 – гострий обструктивний бронхіт, у 2 – гострий фарингіт, у 12 – загострення хронічного тонзиліту, у 2 – середній отит, у 4 – синусит (табл. 2). Усі хворі потрапили до стаціонару на 2-7-му добу захворювання. 17 дітей до госпіталізації отримували амбулаторне лікування: триметоприм/сульфаметоксазол, амоксицилін, протівірусні засоби, гомеопатичні протигрипозні препарати, симптоматичну терапію (ібупрофен, комбіновані засоби) тощо.

Критеріями включення хворих у дослідження були вік від 6 міс до 15 років, наявна клінічна та лабораторно-інструментальна симптоматика вищезазначених захворювань.

У дослідження не включали хворих, у яких в анамнезі були виявлені алергічні реакції до цефалоспоринів, пацієнтів із системними мікозами, дисбактеріозом та хворих, які відмовлялись брати участь у дослідженні або дотримуватися призначень та режиму лікування.

Діагноз захворювання дихальних шляхів підтверджували клінічними даними. У хворих на пневмонію, гострий простий та обструктивний бронхіти його підтверджували рентгенологічно. У переважної більшості пацієнтів була виявлена супутня патологія: ацетонемічний синдром (2), харчова та медикаментозна алергія (4), загострення хронічного пієлонефриту (1), інфекції сечовивідних шляхів (2), реактивний панкреатит (4), дискінезії жовчовивідних шляхів (6), дефіцитна анемія (2), рахіт (1), вегетосудинна дистонія (3), лімфаденопатії (19), енурез (1), аденоїдит (3).

Таблиця 3. Дозування цефподоксиму проксетилу залежно від віку та захворювання

Вік	Доза	
Від 5 міс до 12 років	10 мг/кг маси тіла дитини (максимальна добова 400 мг) в 2 прийоми – через кожні 12 год (максимальна разова доза 200 мг)	
Дітям віком понад 12 років	Тонзиліт/фарингіт	100 мг двічі на добу
	Бронхіт та загострення хронічного бронхіту	200 мг двічі на добу
	Пневмонія	200 мг двічі на добу
	Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів	100 мг двічі на добу

До початку лікування частині дітей для уточнення впливу інфекційного фактора на розвиток і перебіг захворювання разом з імунофлуоресцентним дослідженням антитіл до вірусів у змивах із носа проводили бактеріологічне та цитологічне дослідження мокротиння. За наявності інфекції сечовивідних шляхів проводили дослідження сечі на визначення мікрофлори.

Усім дітям призначали Цефодокс перорально у вікових дозуваннях, згідно з інструкцією (табл. 3), курсом 5-7 днів. У трьох пацієнтів препарат призначали в комбінації з аміноглікозидами. Крім того, застосовували інші препарати: муколітичні та відхаркувальні засоби, у деяких випадках – β_2 -агоністи, антигістамінні, спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати.

Загальний стан хворих оцінювали до призначення антибактеріальної терапії, також враховували динаміку клінічних проявів та комплекс клініко-лабораторних показників. До і після лікування проводили загальні аналізи крові й сечі та біохімічні дослідження крові (визначення рівня білірубину та його фракцій, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну, загального білка, С-реактивного білка (СРБ); проводили тимолову пробу, визначали наявність

антистрептолізину О (ASL-O), ревматоїдного фактора).

На початку лікування загальний стан оцінювали як важкий у 3 дітей, середнього ступеня важкості – у решти. Температура тіла перевищувала 38 °С у 17 пацієнтів, у решти – була субфебрильною. У всіх пацієнтів діагностований інтоксикаційний синдром різного ступеня важкості. Майже у всіх були виявлені катаральні явища та кашель. У всіх хворих була відповідна локальна симптоматика. Під час об'єктивного обстеження виявляли катаральні явища, збільшення мигдаликів, ослаблене або жорстке дихання, сухі свистячі, вологі середньо- чи дрібнопухирцеві хрипи, вкорочення перкуторного тону. У той же час у 3 пацієнтів спостерігалась гепатомегалія.

Ефективність препарату визначали за такими критеріями, як усунення симптомів інтоксикації, покращення загального стану хворого, нормалізація температури тіла, зникнення катаральних явищ, зменшення частоти кашлю, задишки, покращення аускультативної картини, нормалізація показників гемограми (зменшення лейкоцитозу, ШОЕ, підвищення гемоглобіну) та аналізу сечі.

Переносимість цефподоксиму проксетилу визначали на підставі суб'єктивного відчуття пацієнта та об'єктивних клінічних даних: у разі виникнення ускладнень, що вимагали відміни препарату (шоку, загострення супутніх захворювань, ниркової та печінкової недостатності тощо), переносимість препарату оцінювали як погану; за наявності невиражених побічних ефектів, що не зумовлювали припинення лікування, – як задовільну; за відсутності побічних реакцій – як хорошу.

Результати

Мікробіологічне дослідження матеріалу із зівів та носа виявило переважання серед мікроорганізмів *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pyogenes* + *S. aureus*, *E. coli*. Під час цитологічного дослідження мокротиння у більшості дітей середні показники лейкоцитів були 20-50, еритроцитів – 2-5, еозинофілів – до 10 у полі зору. Під час імунофлуоресцентного дослідження вірусних антитіл у змивах із носа переважали антитіла до вірусу парагрипу, аденовірусу.

У всіх пацієнтів, які приймали цефподоксим проксетил (Цефодокс), відмічались покращення загального стану, зменшення ознак інтоксикації, нормалізація температури тіла на 2-3-й день. Сухий кашель змінювався на вологий через 3-5 днів. У дітей, хворих на пневмонію, крепітація та дрібнопухирцеві вологі хрипи зникали на 3-5-й день. Вкорочення перкуторного тону спостерігалось протягом 7-8 днів. У пацієнтів з обструктивним бронхітом покращення аускультативної картини спостерігалось на 3-4-й день лікування. У дітей із патологією респіраторної системи, які мали супутні захворювання, позитивна динаміка фізикальних даних з боку дихальних шляхів супроводжувалась нормалізацією показників, характерних для супутніх захворювань. Перед призначенням лікування зміни з боку показників загального аналізу крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво) були визначені у 67% пацієнтів. Після проведеного лікування у всіх хворих спостерігали позитивну динаміку показників загального аналізу крові, у 13 випадках (діти з поєднаною патологією – пневмонією, загостренням хронічного тонзиліту, отитом) нормалізація ШОЕ відбувалася

Таблиця 4. Динаміка клінічних симптомів

Симптом	Період до усунення симптомів, дні					
	пневмонія	гострий бронхіт	обструктивний бронхіт	загострення хронічного тонзиліту	фарингіт	синусит
Інтоксикація	3,3±0,4	1,8±0,7	2,1±0,5	1,5±0,8	1,6±0,6	1,8±0,7
Температура	4,3±0,5	3,3±0,3	2,4±0,4	1,9±0,3	2,5±0,9	3,6±0,3
Задишка	3,0±0,3		2,8±0,4			
Сухий кашель	3,8±0,2	3,9±0,2	2,7±0,5	2,7±0,2	3,3±0,6	
Вологий кашель	6,1±0,5	4,5±0,6	5,1±0,3	3,4±0,8	4,1±0,2	
Катаральні явища		3,9±0,3	4,1±0,7	3,8±0,1	4,2±0,4	3,7±0,8
Зменшення піднебінних мигдаликів				6,2±0,8		
Зникнення першіння в горлі				2,7±0,8	2,9±0,4	
Сухі хрипи	6,8±0,9	5,7±0,2	5,9±0,5			
Середньопухирцеві хрипи	5,4±0,7	4,8±0,6	5,6±0,3			
Дрібнопухирцеві хрипи	5,7±0,9	5,3±0,3	4,9±0,3			
Ослаблене дихання (локально)	5,1±0,5					
Жорстке дихання		4,8±0,7	5,3±0,5			
Тривалість лікування	6,7±0,2	5,2±0,3	5,6±0,4	5,9±0,1	4,8±0,4	5,5±0,2

дещо пізніше. Стосовно біохімічних показників – як до призначення цефподоксиму проксетилу, так і після закінчення курсу лікування – відхилень не виявляли. Проведене через 2 тижні рентгенологічне дослідження продемонструвало суттєве зменшення інфільтративних змін у легеневій тканині.

Динаміка клінічних симптомів у хворих на запальні процеси дихальних шляхів на фоні лікування із застосуванням цефподоксиму проксетилу представлена в таблиці 4.

Аналіз динаміки клінічних, лабораторних та інструментальних даних свідчить, що на фоні проведення терапії із застосуванням цефподоксиму проксетилу (Цефодоксу) покращення загального стану спостерігалось у всіх пацієнтів. У 29 хворих препарат застосовували у вигляді монотерапії, у 3 – в комбінації з амікацином.

Оцінка профілю безпеки, проведена на основі аналізу частоти та важкості небажаних явищ, а також клінічно значимих відхилень від норми лабораторних показників, свідчить про хорошу переносимість препарату у дітей різного віку за умови використання згідно з рекомендованими схемами. Побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, гепатобілярної та сечовидільної систем не спостерігалось.

Висновки

Отримані результати свідчать про високу ефективність терапії із застосуванням цефподоксиму проксетилу (Цефодоксу) в лікуванні дітей із захворюваннями дихальної системи.

Варто відзначити хороший профіль безпеки препарату, хорошу переносимість, можливість застосування в комбінації з антибактеріальними препаратами інших груп.

Цефодокс можна рекомендувати для лікування запальних процесів дихальних шляхів у дітей різного віку як у монотерапії, так і в комбінації з амікацином.

Література

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М.: Универсум паблишинг. – 1996. С. 56-59.
2. Березняков И.Г. Пневмония – от этиологии к диагнозу // Провизор – 1997, № 21. С. 50, 51.
3. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: Медицина, 1987, 496 с.
4. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Антибиотики в поликлиническом и начальном стационарном этапе лечения бактериальных поражений дыхательной системы у детей.
5. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций – М.: Ньюдиамедо. – 1996, 20 с.
6. Sanford J.P., Gilbert D.N., Sande M.A. Guide to antimicrobial therapy. – Vienna, VA (USA): Antimicrobial therapy, Inc. – 1996, 32 p.