

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, **А.Э. Багрий**, д.м.н., профессор, **Н.Л. Суворцева**, **Л.И. Древаль**, **А.А. Супрун**, **Г.А. Гончар**, **Н.А. Кононова**, кафедра внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, **И.М. Фуштей**, д.м.н., профессор, **О.А. Савченко**, к.м.н., **И.И. Вдовиченко**, кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, **И.Г. Палий**, **С.В. Заика**, к.м.н., кафедра внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, **Н.С. Скичко**, **С.В. Куценко**, Винницкая городская поликлиника № 2

Опыт применения цефподоксима у пациентов с внебольничной пневмонией

(результаты проспективного открытого исследования ЦЕНТР)

Внебольничные пневмонии (ВП) широко распространены и являются одной из ведущих причин смертности. Так, в мире ВП занимают первое место среди причин смертности от инфекционных заболеваний и шестое – в структуре общей смертности. В Украине ежегодно ВП заболевает около 200 тыс. человек; примерно каждые 45 мин от ВП погибает один больной. Основные подходы к лечебной тактике при ВП в нашей стране регламентируются известным приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія», который предусматривает разделение лиц с ВП на четыре группы и установление в соответствии с этим особенностей выбора и характера назначения лекарственных препаратов. В нем в качестве препаратов выбора в лечении больных ВП, относящихся к III группе (лица с нетяжелым течением ВП, госпитализированные в терапевтические отделения), представлены цефалоспорины II-III поколения (вводимые предпочтительно парентерально), возможно в сочетании с макролидами для приема внутрь. С учетом этого расширение спектра доступных врачу качественных и удобных в применении цефалоспоринов является весьма актуальным.

Недавно выведенный на отечественный фармацевтический рынок препарат Цефодокс представляет собой цефалоспорин III поколения цефподоксим проксетил для перорального применения в виде таблеток, покрытых оболочкой. Цефподоксим обеспечивает бактерицидное действие на большинство видов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая продуцирующие β-лактамазу (пенициллиназу). Препарат находит широкое применение в лечении тонзиллита, фарингита, острого и обострений хронического бронхита, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей; может с успехом использоваться в лечении пневмонии. Цефподоксим применяется двукратно в течение суток, во время приема пищи, обычно его доза составляет 400 мг/сут (по 200 мг 2 раза в сутки).

Нам представилось важным оценить эффективность и переносимость цефподоксима (Цефодокс) компании «Мегаком» у больных с ВП.

Материалы и методы

Для достижения этой цели мы провели проспективное многоцентровое открытое исследование ЦЕНТР (Цефодокс в лечении внебольничных пневмоний: Тактика у взрослых), в котором приняли участие сотрудники ряда терапевтических клиник г. Винницы, Донецка, Запорожья. В исследование вошли 87 пациентов,

госпитализированных в терапевтические отделения с диагнозом ВП, при ее нетяжелом течении (III группа внебольничных пневмоний в соответствии с приказом МЗ Украины № 128). Среди них было 36 мужчин и 51 женщина, средний возраст которых составил 51,8±18,2 года.

Все больные, вошедшие в исследование, имели диагноз пневмонии с наличием очага инфильтрации на рентгенограмме легких в сочетании не менее чем с двумя из следующих признаков: остро начавшаяся лихорадка, кашель с мокротой, физикальные признаки (перкуторная тупость, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз >10×10⁹/л или палочкоядерный сдвиг >10%. Ни у одного из пациентов не были представлены критерии диагностики тяжелой пневмонии (как «большие» – необходимость в проведении искусственной вентиляции легких, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок, острая почечная недостаточность, так и «малые» – частота дыханий 30 в минуту или более, нарушения сознания, систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст., двустороннее или мультилобарное поражение легких, полости распада, плевральный выпот). При оценке тяжести ВП по шкале CURB-65 сумма баллов у пациентов не превышала 2.

Таблица 1. Общая характеристика больных

Характеристики	Количество больных	
	Абс.	%*
Всего больных	87	100,0
Модифицирующие факторы**		
Возраст более 65 лет	38	43,7
Сахарный диабет 2 типа	17	19,5
Хроническое обструктивное заболевание легких	28	32,2
Хронический алкоголизм/наркомания	11	12,6
Сердечная недостаточность II-III функционального класса	8	9,2
Хроническая болезнь почек II-III стадии	11	12,6
Возбудители пневмонии		
<i>S. pneumoniae</i>	36	41,4
<i>H. influenzae</i>	23	26,4
Не установлен	28	32,2

* Процент от общего числа больных.

** У одного больного могло быть более одного из модифицирующих факторов.

Таблица 2. Характеристика лечебных режимов и основные результаты лечения

Характеристики	Количество больных	
	Абс.	%*
Всего больных	87	100,0
Характеристика лечебных режимов		
Парентеральные цефалоспорины на первом этапе: цефтриаксон	54	62,1
другие цефалоспорины II-III поколения	33	37,9
Перевод больного на прием цефподоксима внутрь 400 мг/с: через 2 сут	57	65,5
через 3 сут	30	34,5
Дополнительное применение макролидов внутрь	23	26,4
Основные результаты лечения		
Лечение с использованием цефподоксима эффективно	81	93,1
Мнение пациента об эффективности лечения:		
очень хорошее	26	29,9
хорошее	55	63,2
удовлетворительное	4	4,6
неудовлетворительное	2	2,3
Побочные эффекты цефподоксима (тошнота)	2	2,3

* Процент от общего числа больных.

Таблица 3. Динамика некоторых клиничко-лабораторных показателей в процессе лечения (M±стандартное отклонение)

Показатель	До начала лечения	На момент завершения лечения
Частота дыханий в минуту	22,6±5,4	16,2±3,2*
Частота сердечных сокращений в минуту	98,8±12,9	74,2±18,7*
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	131,7±29,6	130,4±27,3
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	83,4±17,6	80,6±19,5
Гемоглобин, г/л	126,3±16,2	130,8±19,4
СОЭ, мм/ч	31,2±13,2	12,6±11,4*
Креатинин, мкмоль/л	86,4±36,7	78,7±34,9
Глюкоза, ммоль/л	5,24±1,90	5,17±2,11
Аланинаминотрансфераза	0,47±0,21	0,39±0,27
Аспартатаминотрансфераза	0,32±0,20	0,34±0,22

* Различия между величинами соответствующих показателей до начала и после лечения достоверны, p<0,05.

Лечение ВП проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в приказе МЗ Украины № 128. С момента госпитализации больных в терапевтическое отделение лечение начинали препаратами цефалоспоринового ряда II-III поколения парентерально (на этом этапе допускалось дополнительное назначение макролидов внутрь). Оценку эффективности этого этапа лечения проводили через 48-72 ч. При гемодинамической стабильности и достижении клинического эффекта (под которым понимали в соответствии с IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults – 2007 наличие следующих параметров: температура тела ≤37,8°C, частота сердечных сокращений (ЧСС) ≤100 /мин, частота дыханий ≤24 /мин, систолическое АД ≥90 мм рт. ст.) больных переводили на прием цефподоксима проксетила внутрь (таким образом, лечение осуществляли в режиме ступенчатой терапии step-down). На втором этапе лечения цефподоксим использовали в дозе по 200 мг 2 раза

в сутки. При этом дополнительные антибактериальные препараты обычно не использовали, однако при необходимости (на усмотрение врача) они могли применяться. В целом продолжительность применения антибактериальных препаратов у пациентов составляла 7-10 дней (ее завершали на 3-5-й день после стойкой нормализации температуры тела).

После включения пациентов в исследование проводили оценку клинического состояния больного, установление степени выраженности дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, определение ЧСС, АД, частоты дыханий, стандартные общеклинические и биохимические исследования, электрокардиографическое исследование, стандартное рентгенологическое исследование, бактериологическое исследование мокроты. В ходе исследования на его первом и втором этапах осуществляли ежедневное наблюдение за больным в условиях терапевтического стационара.

Повторные общеклинические и бактериологические исследования проводили при завершении антибактериальной терапии. Повторное рентгенологическое исследование выполняли при необходимости (на усмотрение врача). Последний осмотр больного осуществляли через две недели после отмены антибактериальных препаратов (обычно – в амбулаторных условиях). Лечение, включавшее применение цефподоксима, считали эффективным при достижении значительного положительного эффекта (с устранением симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, нормализацией температуры тела), который стойко удерживался через две недели после отмены антибактериальной терапии.

Для каждого пациента формально заполняли форму отчета о случае. Суммарно в ходе исследования ЦЕНТР для всех пациентов учитывали четыре визита к врачу (1, 3, 8-10-й и 22-30-й день). Использовали электронные таблицы и пакет статистических программ. При статистической обработке в зависимости от характера распределения данных использовали параметрические или непараметрические методы. Средние значения сравнивали с помощью t-теста Student. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критериев χ^2 и точного критерия Fisher. Уровни $p < 0,05$ считали значимыми.

Характеристика больных

В таблице 1 представлена общая характеристика наблюдавшихся больных на момент первого обследования. Как видно из таблицы, среди модифицирующих течение ВП факторов были представлены: возраст более 65 лет – у 43,7%, сахарный диабет 2 типа – у 19,5%, хроническое obstructивное заболевание легких – у 32,2%, хронический алкоголизм/наркомания – у 12,6%, сердечная недостаточность II-III функциональных классов – у 9,2% и хроническая болезнь почек II-III стадий – у 12,6% больных. Среди возбудителей ВП были *S. pneumoniae* – в 41,4%, *H. influenzae* – в 26,4% случаев; еще в 32,2% наблюдений возбудитель идентифицирован не был.

Результаты

В таблицах 2 и 3 представлены особенности использованных в исследовании ЦЕНТР лечебных режимов, основные результаты лечения, а также динамика некоторых клинико-лабораторных показателей. Как видно из таблицы 2, перевод больных с парентерально вводимых цефалоспоринов на цефподоксим в 62,1% случаев был осуществлен через двое и в 37,9% – через трое суток. Макролиды для приема внутрь добавляли к лечению в 26,4% случаев.

У наблюдавшихся нами больных ВП, относящихся к III группе, лечение с использованием цефподоксима оказалось эффективным в 93,1% случаев – 81 из 87 больных демонстрировали стойкий значительный положительный эффект, сохранявшийся к финальному визиту, т. е. через две недели после отмены антибактериальной терапии. У 6 больных в ходе лечения возникла необходимость в смене антибактериального препарата, что не позволило говорить об эффективности исходно назначенного лечения у этих лиц. С учетом достаточно высокой частоты модифицирующих течение ВП факторов, представленных у больных (табл. 1), отмеченная общая эффективность антибактериальной терапии цефподоксимом может быть расценена как высокая.

Обращают на себя внимание положительные оценки лечения с использованием цефподоксима, которые были представлены пациентами. 93,1% больных оценили эффективность лечения как хорошую или очень хорошую; те 6,9% больных, оценки которых оказались ниже, как раз и составили лица, потребовавшие смены антибактериального препарата в процессе лечения.

Лечение ВП с использованием цефподоксима хорошо переносилось (табл. 2, 3). Умеренные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота) отмечены лишь в 2 (2,3%) случаях. Ни в одном из случаев не потребовалось изменения лечения из-за развития побочных эффектов. Существенная динамика изувачившихся нами биохимических показателей в ходе лечения отмечена не была.

Для выявления достоверности и силы связи между результатом лечения, с одной стороны, и выделенными модифицирующими течение ВП факторами, а также характером возбудителя – с другой, нами проведен анализ с использованием критерия χ^2 Pearson. Положительный результат лечения не зависел от выраженности одышки, наличия или отсутствия сопутствующих хронического obstructивного

заболевания легких, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, а также от характера возбудителя (χ^2 в пределах 1,58-4,19; $p > 0,05$). Отмечена достоверная связь положительного результата лечения с наличием сопутствующего сахарного диабета 2 типа ($\chi^2=12,54$; $p < 0,01$) и с возрастом больных > 65 лет ($\chi^2=9,78$; $p < 0,01$).

Выводы

- Лечение с использованием Цефодокса (цефподоксим проксетил, представлен компанией «Мегаком») было эффективным у 93,1% больных с ВП, относящихся к III группе.
- Эффективность лечения с использованием Цефодокса была высокой независимо от наличия сопутствующих хронического obstructивного заболевания

легких, сердечной недостаточности, хронической болезни почек и от характера возбудителя пневмонии. Особенно важно то, что продемонстрирована высокая эффективность лечения при наличии сопутствующего сахарного диабета 2 типа, а также у больных в возрасте более 65 лет.

• Лечение демонстрировало хорошую переносимость – умеренные побочные эффекты развились лишь у 2 (2,3%) больных; ни в одном из случаев не возникла необходимость в отмене лечения из-за развития побочных эффектов.

• Цефодокс является эффективным и безопасным антибактериальным препаратом в лечении ВП, он может широко использоваться у данной категории больных.

3

Цефодокс

Суспензія 50 мг/5 мл — 50 мл
Суспензія 100 мг/5 мл — 50 мл
Таблетки 100 мг №10
Таблетки 200 мг №10

Ін'єкції вже в минулому...



Діти від 5 міс до 12 років —
10 мг/кг/добу за 2 прийоми
Дорослі та діти старші 12 років —
100-200 мг 2 рази на добу

№ UA/4152/02/01, № UA/4152/02/02, № UA/4152/01/01, № UA/4152/01/02

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

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