

Н.Е. Моногарова, д.м.н., Е.В. Павлов, А.В. Глухов, Т.В. Закомолдина, А.А. Ле, Л.С. Кабанец, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Опыт применения цефподоксима проксетила при лечении инфекционных обострений ХОЗЛ

**Бактериальные инфекции дыхательных путей являются одними из самых распространенных заболеваний респираторного тракта. Распространенность хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в Европе колеблется от 3,7 до 6,7%, а число обострений у пациентов с этим заболеванием колеблется от 1 до 4 в год [2].**

ХОЗЛ продолжает оставаться важной медицинской проблемой и в настоящее время занимает четвертое место среди причин смерти в США. Примерно 20% взрослых американцев болеют ХОЗЛ. Острый бронхит и обострения ХОЗЛ являются одними из самых распространенных заболеваний, с которыми сталкиваются семейные врачи, и служат причиной более 14 млн посещений врача в год.

Также очень важным фактором, обуславливающим актуальность проблемы ХОЗЛ, является высокая стоимость этой патологии для систем здравоохранения и общества в целом. Согласно данным GOLD в ЕС ежегодные прямые затраты на ХОЗЛ достигают 38,6 млрд евро. В США в 2005 году этот показатель составил 21,8 млрд долларов, а не прямые затраты превысили 17 млрд долларов [5].

Дополнением к поддерживающей терапии и основой фармакотерапии являются антибиотики. При антибактериальном лечении бактериальных инфекций дыхательных путей у пациентов необходимо рассмотреть такие факторы, как возраст, сопутствующие заболевания, место проживания, применение антибиотиков в анамнезе, данные микробиологических исследований и аллергические реакции в анамнезе. Появление лекарственно-устойчивых бактерий является следствием ненадлежащего использования антибиотиков. Выбор антибиотика для лечения респираторных инфекций должен производиться согласно данным изменения локальных профилей восприимчивости микроорганизмов (если есть такая возможность). Как и при любой фармакотерапии, необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты [7].

Если показатели резистентности микроорганизмов к антибиотикам динамически меняются, то этиологическая структура респираторных инфекций, лежащих в основе обострения ХОЗЛ, остается почти стабильной. Ведущим возбудителем по-прежнему является *Haemophilus influenzae* type b. На его долю приходится не менее 30% от общего числа всех обострений ХОЗЛ инфекционной природы. При этом *Streptococcus pneumoniae* вызывает около 20% случаев инфекционных обострений ХОЗЛ. Данные о выявлении других патогенов существенно отличаются в разных странах мира. Так, если в странах Западной Европы и США *Moraxella catarrhalis* является причиной 13% инфекционных обострений ХОЗЛ, то в Российской Федерации этот показатель не превышает 1%. В любом случае, независимо от страны, пневмококк и гемофильная палочка

являются ведущими возбудителями инфекционных обострений ХОЗЛ.

Помимо бактерий, обострение ХОЗЛ могут вызывать вирусы, на долю которых приходится около 30-40% случаев, а также аэрополлютанты (примерно 20% случаев).

Таким образом, по данным литературы, 40-50% обострений ХОЗЛ вызваны бактериальной инфекцией. С одной стороны, это подтверждает большое значение антибактериальной терапии при обострении этих заболеваний, но с другой — требует тщательного отбора пациентов для ее назначения [6]. При этом необходимо помнить, что необоснованное применение антибактериальных препаратов усугубляет проблему приобретенной антибиотикорезистентности ключевых респираторных патогенов [3].

Вопрос определения пациентов, которым требуется антибактериальная терапия, среди тех, кто жалуется на усиление кашля, увеличение объема мокроты, появление или усиление одышки, решен в конце 80-х годов прошлого столетия в классическом исследовании N.R. Anthonisen и соавт. [7], проведенном в Канаде. Это исследование показало, что пациенты с обострением ХОЗЛ представляют собой гетерогенную группу больных. Они отличаются между собой по степени выраженности клинической симптоматики обострения.

Для того чтобы классифицировать таких больных, было выделено три типа обострений ХОЗЛ, при этом каждый последующий тип является более слабым по сравнению с предыдущим по степени выраженности клинических проявлений. Так, I тип обострения характеризуется наличием у больного основных трех клинических критериев обострения болезни (появление или усиление одышки, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты или усиление ее гнойного характера). Наличие любых двух признаков в различных сочетаниях соответствует II типу обострения ХОЗЛ, а наличие только одного признака — III типу.

В этом же исследовании было показано, что эффективность антимикробной терапии ХОЗЛ была наиболее высокой при I типе обострения заболевания (достоверно выше по сравнению с плацебо). Меньшая эффективность антибактериальной терапии была отмечена при II типе обострения. При этом разница между эффективностью антибиотика и плацебо была невелика. Эффект от приема антибактериальных препаратов при III типе обострения был сопоставим с плацебо [9]. Согласно современным рекомендациям антибактериальные препараты необходимо назначать:

— пациентам с I типом обострения ХОЗЛ;

— пациентам со II типом обострения ХОЗЛ, одним из клинических признаков которого является выделение гнойной мокроты;

— в случае тяжелого обострения ХОЗЛ, сопровождающегося развитием острой дыхательной недостаточности.

В 2007 г. были представлены результаты метаанализа G. Dimopoulos и соавт. [11], в котором также сравнивали эффективность различных схем антибактериальной терапии при обострении ХОЗЛ. Наиболее эффективными оказались защищенные аминопенициллины, респираторные фторхинолоны и цефалоспорины II-III поколений. Эти антибиотики сегодня являются препаратами выбора, если объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) меньше 50%, обострения в год превышают 3 эпизода, имеются тяжелые сопутствующие заболевания и возбудителями являются *H. influenzae* (чаще резистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* [4]. Предпочтение по возможности следует отдавать пероральным формам антибиотиков с учетом фармакоэкономической целесообразности, более высокого комплайенса при достаточной эффективности лечения.

Цефалоспорины относятся к β-лактамам и представляют один из наиболее обширных классов антимикробных препаратов [1]. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения.

**Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антибиотиков, что обусловлено их широким спектром антимикробного действия, устойчивостью к β-лактамазам стафилококков у представителей I и II поколений и грамотрицательных бактерий у представителей III и IV поколений, хорошей переносимостью и небольшой частотой нежелательных проявлений.**

Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами предопределяет одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов [2].



Н.Е. Моногарова

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Мишень действия — пенициллинсвязывающий белок — фермент микроорганизма, отвечающий за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий. β-Лактамы, связываясь с пенициллинсвязывающим белком, блокируют их действие, нарушая таким образом синтез клеточной стенки бактерий.

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности (впрочем, не особенно значимом в клинической практике) относительно грамположительных микроорганизмов [2].

Появление таблетированных форм открыло новые возможности применения цефалоспоринов в амбулаторных условиях [13]. Цефодокс (цефподоксима проксетил, полусинтетический цефалоспорин III поколения) имеет широкий спектр антимикробной активности, оказывает выраженное бактерицидное действие на различные грамположительные и грамотрицательные возбудители, в том числе и на штаммы, вырабатывающие β-лактамазы. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрация его в плазме крови достигает максимальных значений уже через 2-3 ч после перорального приема. Действующее вещество быстро проникает в ткани органов дыхательной системы, в том числе миндалин, легкие и плевральную жидкость, поддерживая в них концентрацию, превышающую МПК<sub>90</sub> для большинства инфекционных агентов.

**Цефподоксима проксетил в тонкой кишке деэтерифицируется, превращаясь в активный метаболит цефподоксим, и таким образом уменьшается 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<sub>1/2</sub> колеблется от 2,09 до 2,84 ч. Абсолютная биодоступность достигает 50% и может снижаться при приеме антацидов и блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (циметидина). На 18-23% связывается с белком в плазме крови, цефподоксим практически не метаболизируется и не экскретируется с калом, а выделяется преимущественно с мочой.

Продолжение на стр. 38.



Н.Е. Моногарова, д.м.н., Е.В. Павлов, А.В. Глухов, Т.В. Закомолдина, А.А. Ле, Л.С. Кабанец, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## Опыт применения цефподоксима проксетила при лечении инфекционных обострений ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 37.

Цефподоксима 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, в альвеолярных клетках – 0,1-0,2 мг/кг, 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 превышает МПК<sub>90</sub> для таких респираторных возбудителей, как *M. catarrhalis* – в 2 раза, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* – в 20 раз, *S. pyogenes* – примерно в 70 раз.

**!** Цефподоксима проксетил (Цефодокс) может рассматриваться как препарат выбора при среднетяжелых и тяжелых обострениях у пациентов с неосложненным ХОЗЛ и как альтернативное средство у больных с осложненным ХОЗЛ, которым уже назначали фторхинолоны или защищенные пенициллины на протяжении последних 3 мес до момента обращения [12, 14].

Целью нашего исследования является оценка клинической эффективности препарата Цефодокс в лечении обострений ХОЗЛ.

### Материалы и методы

**!** Было обследовано 30 пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ (28 пациентов – II стадии и 2 – III стадии) в возрасте от 39 до 74 лет, средний возраст пациентов составлял 53,4±3,2 года.

Во время участия в исследовании все пациенты получали базисную терапию ХОЗЛ в соответствии с приказом № 128 МЗ Украины и GOLD 2010, использовали ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия (по требованию), принимали муколитики, а некоторые – антигистаминные препараты и системные кортикостероиды. В течение исследования пациенты четырежды посещали клинику.

Во время первого визита пациентов ознакомили с целью и программой проведения исследования, а также с формой информированного согласия. Программа первого визита включала субъективное и объективное (физикальное) обследование пациентов, оценку кашля и одышки по шкалам

(Medical Research Council, Bestall J.C. et al., 1999), оценку функции внешнего дыхания (ФВД), выполнение общего развернутого анализа крови, мокроты. Всем пациентам был назначен Цефодокс в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Прием препарата продолжался 7 дней.

На втором визите осуществляли контроль температуры тела, количества и качества мокроты, проводили оценку кашля и одышки по шкалам в баллах. Третий визит проводился через 7 дней после начала лечения. Программа была аналогична первому визиту. Оценка кашля и одышки у пациентов была количественной и выполнялась по специальным шкалам в баллах.

Во время первого и третьего визита изучение ФВД проводилось на спирометре Master Score СТ и включало определение общепринятых объемных и скоростных показателей.

У каждого пациента исследование ФВД выполнялось с 8 до 10 часов, проводилось не менее трех попыток.

Полученные на каждом визите клинико-функциональные данные вносились в специально разработанную индивидуальную форму.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2003 с определением средних величин, стандартного квадратичного отклонения, средней ошибки и критерия Стьюдента.

В начале лечения у всех больных (n=30) в той или иной степени наблюдались основные клинические симптомы обострения (одышка, кашель, появление мокроты и изменение ее цвета, повышение температуры тела, изменение лабораторных анализов крови).

Побочные эффекты при применении препарата Цефодокс практически отсутствовали.

### Результаты и обсуждение

Все больные завершили исследование по протоколу. У всех включенных в исследование пациентов на фоне предложенной терапии (Цефодокс по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) удалось достичь клинического успеха.

Данные по динамике клинических симптомов (в баллах) приведены в таблице 1.

В ходе лечения одышка несколько уменьшилась через 3 дня после начала приема препарата (3±0,2 против 3,4±0,2 балла), и достоверно ее интенсивность снижалась через 7 дней после завершения лечения (2±0,2 против 3,6±0,2 балла). Интенсивность кашля достоверно уменьшалась уже на 3-4-е

Симптом	До лечения	Через 4 дня после начала лечения	Через 7 дней после начала лечения	Через 2 нед после начала лечения
Одышка	3,4±0,2	3±0,2	2±0,2	1,9±0,2
Кашель	3	2	0,9±0,1	0
Отделение мокроты	1,6±0,3	1	0,6±0,2	0
Цвет мокроты	2,6±0,2	1,4±0,2	0,2±0,1	0
Повышение температуры тела	37,5±0,04	36,8±0,04	36,6±0,03	36,6±0,02

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения Цефодоксом

Показатель	До начала лечения	После окончания лечения
Общее количество лейкоцитов, ×10 <sup>9</sup>	10,3±0,63	7,97±0,4
Количество палочкоядерных нейтрофилов, %	6,06±0,94	3,13±0,7
Количество сегментоядерных нейтрофилов, %	52,3±1,38	49,7±1,09
СОЭ, мм/ч	13,3±0,77	7,9±0,68

сутки после начала лечения по сравнению с исходным показателем (2 против 3 баллов) и продолжала уменьшаться в дальнейшем (0,9±0,1 балла через 7 дней после начала лечения). Через 2 нед после начала лечения кашель пациентов практически не беспокоил.

Отмечалась положительная динамика данных лабораторных обследований (табл. 2). После завершения лечения общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула установились в пределах нормы, снижалась СОЭ, что свидетельствует об уменьшении воспалительных явлений.

Исследование ФВД проводили дважды – на первом и четвертом визите с интервалом 14-15 дней. Через некоторое время после окончания лечения у пациентов значительно улучшились

В ходе лечения пациентов с обострением ХОЗЛ продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата Цефодокс, его хорошая переносимость, при этом практически отсутствовали побочные явления.

Таким образом, учитывая спектр действия цефалоспоринов III поколения Цефодокс, чувствительность к нему как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры, назначение его как стартового антибактериального препарата для лечения обострений ХОЗЛ является рациональным методом антибиотикотерапии. В соответствии с международными рекомендациями GOLD 2006-2011 цефалоспорины III поколения показаны при лечении инфекционных обострений ХОЗЛ.

Таблица 3. Динамика параметров ФВД на фоне лечения Цефодоксом

Показатель ФВД	До начала лечения, %	После лечения, %
ОФВ <sub>1</sub>	48,2±5,5	51,9±5,6
МОС <sub>25</sub>	28,8±9,1	27,6±8,3
МОС <sub>50</sub>	23,6±6,1	23,4±4,4
МОС <sub>75</sub>	25,4±4,8	25,1±4,7
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	54,24±6,2	54,79±6,0

все показатели (табл. 3). После завершения обострения значения ОФВ<sub>1</sub> улучшились на 3,7%, МОС<sub>25</sub> – на 2,9%, МОС<sub>50</sub> – на 0,5%, МОС<sub>75</sub> – на 0,7% по сравнению с исходными показателями.

Статистически достоверной корреляционной связи между показателями ФВД не обнаружено, но прослеживается зависимость ОФВ<sub>1</sub> от количества и качества мокроты. Таким образом, корреляционная связь между показателями ФВД не является статистически значимой.

Полученные данные ФВД, фактическое исчезновение ощущения скованности в груди свидетельствуют об улучшении проходимости крупных бронхов, снижении количества мокроты и уменьшении ее вязкости.

**!** По окончании исследования пациентам было предложено оценить эффективность лечения. Все пациенты позитивно оценили проводившуюся терапию.

Нежелательных явлений при лечении Цефодоксом не наблюдалось.

Назначение Цефодокса 7-дневным курсом в дозировке 200 мг 2 раза в сутки полностью соответствует наблюдениям большинства авторов и может быть рекомендовано при лечении ХОЗЛ.

Важным преимуществом Цефодокса, особенно при использовании его в амбулаторных условиях, является простой и удобный способ дозирования, позволяющий значительно повысить такой показатель, как комплаенс.

### Литература

- Багрий А.Э. Инфекции респираторного тракта в общей практике: место цефалоспоринов II-III поколения // Здоров'я України. – 2011. – № 2/14. – С. 40-41.
- Дяченко В.В. Место пероральных цефалоспоринов III поколения в лечении инфекций дыхательных путей // Therapia. Український медичний вісник. – 2010. – № 10. – С. 40-42.
- Козлов Р.С. Принципы антибактериальной терапии при инфекционном обострении ХОЗЛ с позиций доказательной медицины // Здоров'я України. – 2009. – № 2/1. – С. 7.
- Синопальников А.И. Обострение ХОЗЛ: роль антибактериальной терапии // Здоров'я України. – 2008. – № 22/1. – С. 29, 31-32.
- Фещенко Ю.И. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? // Здоров'я України. – Тематичний номер. – 2011. – № 1. – С. 1-3.
- Фещенко Ю.И., Яшина Л.О., Туманов А.М., Ігнат'єва В.І. Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень // Наказ № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulмонологія», с. 63-88.
- Anthonisen N.R. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196-204.
- Bethan L. Barker, Chris Brightling. Pharmacological treatment of bacterial infections of the respiratory tract. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029911001937>.
- Celli B.R., MacNee W., ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.
- Dennis E. Niewoehner Outpatient Management of Severe COPD // N. Eng. J Med 2010; 362: 1407-16.
- Dimopoulos G., Siempos I.I., Korbila I.P. et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2007; 132: 447-455.
- Laohaburanakit, Petey. Antibiotic Use in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest, 2007; 132: 2063-2064. <http://chestjournal.chestpubs.org/content/132/6/2063.full.html>
- Martinez F.J. Monotherapy versus Dual Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients <http://cid.oxfordjournals.org>.
- Standard versus Newer Antibacterial Agents in the Treatment of Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial of Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Ciprofloxacin. <http://cid.oxfordjournals.org/>