

Мультидисциплінарний підхід до антибіотикотерапії інфекцій дихальних шляхів

Гострі респіраторні інфекції – це найбільш актуальна проблема педіатрії. Вони становлять основну частку у структурі патології дихальних шляхів. До складнощів, з якими стикається лікар при зверненні пацієнта з клінічними проявами ураження дихальних шляхів, належать тонкощі диференційної діагностики між вірусною та бактеріальною етіологією інфекції, що визначає тактику ведення пацієнта та прийняття обґрунтованого рішення щодо застосування антибіотиків з позиції доказової медицини.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «IX Академічна школа з педіатрії», що відбулася 7-9 жовтня 2021 р., провідні українські науковці у форматі круглого столу обговорювали питання вибору антибактеріальної терапії для лікування дітей із бактеріальними ураженнями дихальних шляхів. Мультидисциплінарний підхід на проблему дозволяє розглядати клінічні ситуації з різних боків і обрати оптимальну тактику діагностики та лікування.



Про рекомендації міжнародних клінічних настанов з лікування бактеріальних інфекцій у дітей розповіла заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, завідувачка кафедри дитячих

і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова:

– Ключовим критерієм для вибору антимікробної терапії бактеріальної пневмонії є вакцинація проти *Streptococcus pneumoniae*. Окрім статусу імунізації дитини і клінічних проявів на момент захворювання, при підозрі на бактеріальну пневмонію у госпіталізованої дитини емпіричне лікування вимагає від лікаря знання регіональних епідеміологічних даних.

З 28 квітня 2017 р., згідно з чинним Наказом МОЗ України № 1422 від 29.12.16, лікарі можуть використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні настанови, що дозволяє обирати стратегії лікування для наших пацієнтів, якими користуються лікарі у розвинутих країнах світу. Згідно з рекомендаціями Nelson Textbook of Pediatrics, у регіонах із високим рівнем вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* або низькою резистентністю пневмококу до пеніциліну рекомендоване застосування ампіциліну/амоксациліну. Для хворих із тяжким перебігом захворювання або в регіонах із низьким рівнем вакцинації проти пневмококу чи його високою резистентністю (рівень доказовості IA) перевагу слід надавати цефалоспорином 3-го покоління. Якщо клінічні ознаки свідчать про стафілококову пневмонію (пневматоцеле, емпієма), початкова антимікробна терапія також повинна включати ванкоміцин або кліндаміцин. При підозрі на зараження *Mycoplasma pneumoniae* чи *Chlamydia pneumoniae* рекомендовано використовувати макролідний антибіотик (R. Kliegman, J. Geme, 2019).

Сьогодні в Україні вакцинація проти *S. pneumoniae* не входить до календаря профілактичних щеплень лише як рекомендована, а не обов'язкова, тому для визначення тактики ведення пацієнта під час першого огляду необхідно запитати у батьків, чи вакцинована дитина. Так лікар отримує чіткий критерій «за» чи «проти» вибору того чи іншого класу антибіотика. У той же час необхідно пам'ятати, що у дітей більше 65% випадків пневмонії є результатом вірусного інфікування.

Етіологічні чинники пневмонії змінюються з віком. У дітей першого місяця життя пневмонію найчастіше викликають стрептокок групи B, *E. Coli*, *S. pneumoniae*,

H. Influenzae. До 5 років основними збудниками є віруси, рідше пневмокок і гемофільна паличка. Починаючи з 5-річного віку дитини, збудниками можуть бути *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Influenza viruses* та інші. Щодо гострого бронхіту, то в 90% випадків захворювання викликається вірусними збудниками: вірусами грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальної інфекції, аденовірусу, кору (R. Kliegman, 2019). При вірусній інфекції застосування будь-якого антибіотика є необґрунтованим та неефективним. Значно рідше чинниками гострого бронхіту можуть бути бактерії (*Bordetella pertussis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *M. Catarrhalis* та ін.), що вимагає проведення антибактеріальної терапії. Для обґрунтування доцільності призначення антимікробної терапії необхідно використовувати об'єктивні лабораторні показники (підвищення рівнів прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, лейкоцитів) і ранні клініко-параклінічні критерії, які допомагають запідозрити наявність бактеріальної пневмонії у дитини (R. Kliegman, 2019).

Кожен педіатр стикався у своїй практиці з випадками інфікування дитини вірусом Епштейна – Барр (EBV). Важливо пам'ятати, що при використанні амінопеніцилінів у дітей із EBV-інфекцією можливе формування імунокомплексної патології нирок. Тому препаратами вибору при бактеріальноасоційованих хворобах у дітей із EBV-інфекцією є цефалоспорины, зокрема, цефіксим.



Про переваги цефалоспоринів (цефіксиму) порівняно з іншими антибіотиками детально розповіла завідувачка кафедри клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко:

– Згідно з рекомендаціями Товариства дитячих інфекційних захворювань (PIDS) та Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), бета-лактамі антибіотики є препаратами першого вибору при монотерапії бактеріальних бронхолегеневих захворювань. Велика група бета-лактамічних антибіотиків включає пеніциліни та інгібітор-захищені пеніциліни, цефалоспорины та інгібітор-захищені цефалоспорины, карбапенеми і монобактами.

Сучасний фармацевтичний ринок представлений оригінальними і генеричними лікарськими засобами. Найбільш високі вимоги серед інших груп препаратів сьогодні висуваються для виробників генеричних антибактеріальних препаратів.

Зменшена кількість діючої речовини, низький рівень очищення субстанції, недостатнє вивільнення активних молекул та інші фактори будуть мати негативний вплив на біоеквівалентність лікарського засобу, а отже, на його ефективність і безпечність (D. Nightingale, 2005). Для практикуючих лікарів України у вільному доступі є онлайн-довідник еквівалентності лікарських засобів *RX index*, де можна перевірити інформацію про всі доступні препарати, щоб кожен лікар був упевнений у доведеній ефективності призначень.

Цефалоспорины 3-го покоління є одними з найбільш часто використовуваних антибіотиків у світі. Серед генеричних лікарських засобів, що містять молекулу цефіксиму, українському пацієнту доступний препарат **Сорцеф®** із доведеною біоеквівалентністю, що є важливим критерієм для використання препарату в педіатричній практиці та підтверджує його належну якість.

Цефіксим (**Сорцеф®**) володіє бактерицидною дією. Антибактеріальна активність препарату охоплює широкий спектр збудників, серед яких грампозитивні (*S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) та грамнегативні (*H. influenzae/parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp.) мікроорганізми, у тому числі продуценти бета-лактамаз. Це зумовлено модифікованою хімічною структурою молекули цефіксиму. Наявність у 7 положенні аміногрупи (7-R-oxyl-amino) забезпечує покращені мікробіологічні характеристики та широкий спектр антибактеріальної дії, в тому числі підвищену резистентність до низки бета-лактамаз, зменшує кількість побічних ефектів та достовірно знижує мінімальну інгібуючу концентрацію до клінічно значущих збудників. Включення винільної групи у 3 положенні зумовлює покращені фармакокінетичні характеристики препарату, підвищує його резистентність до соляної кислоти в шлунку при пероральному застосуванні та покращує проникність, що забезпечує високу концентрацію засобу в тканинах і більш тривалу дію. Це дозволяє приймати препарат 1 раз на добу.

Цефіксим має високу біодоступність, що обґрунтовує доцільність призначення препарату при бактеріальних інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, середньому отиті, інфекціях сечовивідних шляхів. Згідно з даними J. Gladki (2013), концентрація антибіотика в інфекційному вогнищі у слизовій оболонці бронхів, мокротинні становить >2,4 мг/л, нирках – 0,5 мг/л, гайморовій пазусі – 0,5-1,05 мг/л, мигдаликах – 0,23-0,80 мг/л, середньому вусі – 1,3-1,4 мг/л. У дослідженнях мінімальної антибактеріальної активності пероральних цефалоспоринів *in vitro* було показано, що цефіксим проявляє свою ефективність у набагато менших

терапевтичних концентраціях, порівняно із цефалексимом та цефуросимом.

Сорцеф® зручний у дозуванні для дітей різного віку. Препарат випускається у формі грануляту для приготування пероральної суспензії. Перед вживанням у флакон 60 мл, що містить 32 г грануляту (100 мг/мл), необхідно додати 40 мл очищеної води (у 2 прийоми) та добре струсити до утворення однорідної суспензії. При використанні флакону об'ємом 100 мл (містить 53 г грануляту) потрібно додати 66 мл очищеної води. Перед кожним застосуванням готову суспензію слід добре збовтувати та дотримуватися призначеного дозування. У 5 мл суспензії (1 мірна ложка, що йде в комплекті) міститься 100 мг цефіксиму тригідрату.

Цефіксим є першим серед цефалоспоринів 3-го покоління, що створений для перорального застосування в амбулаторних умовах. Це дозволяє використовувати його для Switch-терапії: **Сорцеф®** рекомендовано призначати після лікування ін'єкційними цефалоспорином 3-го покоління для більш швидкого переведення пацієнта зі стаціонарного на амбулаторне лікування.

Сорцеф® має високий рівень безпеки. Згідно з даними Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (2014), небажані ефекти від прийому цефіксиму виникають рідко і зазвичай зникають після закінчення терапії. Пацієнти можуть скаржитися на діарею, нудоту, блювання (в 1,1%), алергічні реакції чи висипання, головний біль (1%). Можуть відмічатися зміни лабораторних показників, такі як транзиторна тромбоцитопенія, лейкопенія або підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. На протипагу цьому, для іншого представника бета-лактамічних антибіотиків – амоксициліну клавуланату – характерний більш високий ризик розвитку алергічних реакцій, антибіотикасоційованої діареї. Застосування цього антибіотика у 10% випадків супроводжується виникненням нудоти, блювання, головного болю, відмовою від лікування. У 5-10% пацієнтів (75-100% – при наявності інфекційного мононуклеозу) може виникати так званий ампіциліновий висип, не пов'язаний з алергією на пеніцилін (макулопапульозні елементи, що не супроводжуються свербіжем і можуть самостійно зникати без відміни препарату). Перехресна алергічна реакція препаратів з груп пеніцилінів і цефалоспоринів зустрічається у 22% випадків і не є незвичним явищем (X. Liu et al., 2011).

Важливо розуміти, що антимікробні препарати не чинять прямої жарознижувальної дії та не проявляють анагетичних ефектів. Призначення антибіотиків не буде ефективним у разі відсутності бактеріального збудника, адже препарати не виявляють протівірусного та протигрибкового ефектів і не потенціюють їх. У комплексному лікуванні призначення антибактеріальної терапії не замінює необхідності в санітарно-епідеміологічних заходах і хірургічній обробці інфекційного вогнища.

Назрілим питанням для практикуючого лікаря є антибактеріальна терапія при інфікуванні COVID-19. Є дані, що використання азитроміцину пов'язане зі зниженням смертності та кількості днів вентильції легень при вірусному інфікуванні (D. Echeveria-Esnal et al., 2021). Як відомо,

призначення азитроміцину корелює зі зниженням продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8, інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини альфа, зменшує окислювальний стрес і модулює функції Т-хелперів (A. Pani et al., 2020). Однак наведених доказів недостатньо для рекомендацій щодо використання азитроміцину при коронавірусній хворобі. Незважаючи на необхідність швидкого пошуку рішень, необхідно пам'ятати про співвідношення ризику і користі при призначенні антибактеріальної терапії.



Про антибіотикотерапію та місце цефалоспоринов 3-го покоління у практиці лікаря-оториноларинголога розповів професор Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Василь Іванович Попович:

— Провідними збудниками гострого бактеріального риносинуситу та гострого середнього отиту є *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* і *M. Catarrhalis* (Naranjo et al., 2012; Gehanno, 2001). Як було зазначено, підставою для призначення антибактеріальних препаратів мають бути клінічні та лабораторні маркери саме бактеріальної інфекції, оскільки не доведеним є використання антимікробних препаратів для профілактики бактеріальних інфекцій чи ускладнень. За даними, опублікованими в рекомендаціях EPOS (2020), у лікуванні рецидивуючого гострого риносинуситу або поствірусного риносинуситу у дітей ефект від призначення антибактеріальної терапії не відрізнявся від плацебо (W. Fokkens et al., 2020).

Неможливо уявити сучасного лікаря, в якого б не виникало питання вибору антибіотика у клінічній практиці. Кожна група антибактеріальних препаратів займає певну нішу і має конкретні показання до застосування. Жоден з антибіотиків не можна розглядати як еквівалентну заміну іншому. У переважній більшості випадків при типовому перебігу бактеріального процесу використовують препарати з груп амінопеніцилінів. Цефалоспоринові або макроліди призначають тільки у певних клінічних ситуаціях за конкретними показаннями.

Для зваженого рішення при виборі конкретного препарату для антимікробної терапії гострої бактеріальної респіраторної інфекції лікарю необхідно визначити, чи є у пацієнта алергія на бета-лактамі препарати. У випадку, якщо дані щодо алергії відсутні та наявні клінічні ознаки бактеріальної інфекції, призначають препарати амоксициліну із клавулановою кислотою.

Якщо позитивна динаміка у відповідь на призначення антибактеріальних препаратів групи амінопеніцилінів відсутня, слід насамперед замислитися про відповідність діагнозу критеріям гострого бактеріального процесу. Антибіотики довели свою ефективність у протидії патогенним бактеріям, але невірний діагноз, як і лікування препаратами з недоведеною біоеквівалентністю чи порушення інструкції застосування лікарського засобу, можуть не мати клінічного результату від призначення.

Для призначення пероральних цефалоспоринов, наприклад препарату Сорцеф®, є визначені клінічні показання. Їх можна умовно об'єднати під загальною назвою «Обґрунтовані підозри на грамнегативний характер мікрофлори». Це насамперед призначення амінопеніцилінів упродовж останніх 3 місяців, наявність синдрому отит-кон'юнктивіт, ускладнений перебіг

захворювання (менінгіт, ендокардит), а також нозокоміальні (госпітальні) процеси (окрім викликаних *P. aeruginosa* і MRSA).

Чутливість до цефіксиму основних збудників гострих бактеріальних респіраторних інфекцій значно вища, ніж до цефуроксиму: у 100% проти *H. Influenzae* і *M. Catarrhalis*, 93,2% — *S. Pneumoniae* (Jansen et al., 2006; M. Grabe et al., 2017). Висока концентрація цефіксиму (препарат Сорцеф®) у тканинах приносних пазух і висока чутливість до основних збудників бактеріального риносинуситу зумовлюють його ефективність в терапії.

При обтяженому алергічному анамнезі препаратом вибору для лікування являтиметься препарат з групи макролідів (Y. Yamamoto et al., 2014; J. Hamilton et al., 2020).

Цефіксим — перший серед цефалоспоринов 3-го покоління, що має підтверджену

в клінічних дослідженнях ефективність у лікуванні бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів, а також затяжного бактеріального та загострення хронічного бронхіту, неускладнених інфекцій сечовідних шляхів (V. Skerk, D. Arsov, 2004).

Сорцеф® володіє доведеною ефективністю у лікуванні гострого бактеріального тонзиліту у дітей (J. Casey, M. Pichichero, 2004). Етіологічними чинниками гострого тонзиліту можуть бути вірусні (аденовірус, EBV, вірус грипу, парагрипу, кору, краснухи, ентеровірус, цитомегаловірус, коронавірус, вірус простого герпесу, риновірус тощо) або бактеріальні (бета-гемолітичний стрептокок групи А, стрептококи груп С та G, коринебактерії дифтерії, хламідії, мікоплазми) агенти. Для стратифікації пацієнтів будь-якого віку і визначення стратегії

призначення антибактеріальних препаратів (відмова від призначення, відкладене чи негайне призначення) застосовують шкалу МакАйзека. Пацієнтам із доведеним інфікуванням бета-гемолітичним стрептококом групи А можна розглядати призначення терапії цефіксимом, адже він володіє вищим ступенем ерадикації *Str. pyogenes* (94%) порівняно із пеніциліном (77%; S. Block et al., 1992).

Сорцеф® — це препарат, що проявляє високу активність проти бактерій, які продукують бета-лактамази. Вибір препарату Сорцеф® для лікування інфекційних захворювань дихальних шляхів у дітей дозволить лікарю досягти високої ефективності відповідно до засад доказової медицини.

Підготувала **Ольга Загора**





СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



проста
1 раз на добу
 дозування

СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
 Діюча речовина: цефіксим;
 Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспоринові третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
 - інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
 - інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
 - інфекції сечовідних шляхів (у тому числі цистит, цистит, цистит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.
 Категорія відпуску. За рецептом.
 Виробник. Алкалоїд АД-Скопје.
 Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
 Бульвар Олександра Македонського, 12, Скопје, 1000, Республіка Північна Македонія.

РП №УА/11157/01/01, наказ МОЗ №2779 від 02.12.2020, УА/11157/02/01, наказ МОЗ №134 від 26.01.2021.



Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.