

# Антибіотикорезистентність та антибіотикотерапія в педіатрії

За матеріалами Сідельниковських читань 2021 року

Під час роботи XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) 15-17 вересня 2021 р. з онлайн-доповіддю «Антибіотикорезистентність та антибіотикотерапія в педіатрії» виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Кривопустов Сергій Петрович.



С.П. Кривопустов

Антибіотикорезистентність та темпи її розвитку є надзвичайно актуальною проблемою сучасності. За прогнозами, якщо не буде знайдено її глобальне рішення, до 2050 р. у світі щороку через антимікробну резистентність вмиратимуть 10 млн людей (J. O'Neill, 2014). Експерти у галузі медицини обговорюють необхідність більш точної оцінки для країн з низьким, середнім та високим рівнем доходу (M. de Kraker et al., 2016). Особливо гостро ця проблема постала для країн з низьким та середнім рівнем доходу (S. Willcocks, 2021).

Завдяки до спалаху COVID-19 резистентність до антибіотиків називали «тихою пандемією». Зараз коронавірусна пандемія може посилити цю проблему. Одне з досліджень показало, що понад 70% пацієнтів із коронавірусною хворобою отримували антимікробне лікування, незважаючи на те, що лише менше 10% мали супутню бактеріальну або грибкову інфекцію (D. Jimenez, 2021).

Продовольчою та сільськогосподарською організацією ООН (FAO), Всесвітньою організацією охорони здоров'я тварин (OIE) та Всесвітньою організацією охорони здоров'я створена група глобальних лідерів зі стійкості до протимікробних препаратів – One Health Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance (2020). Без сумніву, потрібні розробки нових інноваційних антибіотиків з урахуванням відомих механізмів антимікробної резистентності (Z. Breijyeh et al., 2020). Однак жоден із 43 антибіотиків, які зараз перебувають у клінічній розробці, достатньою мірою не вирішує проблему стійкості найбільш небезпечних бактерій, а 82% недавно схвалених антибіотиків є похідними існуючих класів антибіотиків із добре відомою лікарською стійкістю (BOOЗ, 2021).

Європейський центр з профілактики та контролю захворювань (2020) наголошує на значних відмінностях стійкості до протимікробних препаратів залежно від виду бактерій, антимікробної групи та географічного регіону. Найбільш поширеними є *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *E. faecium* та *Acinetobacter*. Особливе занепокоєння викликає збільшення кількості стійких до ванкоміцину ізолятів *E. faecium*. Продовжується зниження кількості резистентних до метициліну ізолятів *S. aureus*, хоча рівень резистентності цього патогену все ще високий.

Фактори ризику резистентності *S. pneumoniae* у дітей наступні: неімунізована дитина; неповністю імунізована дитина; дитина, яка відвідує дитячий садок; застосування амоксициліну протягом попередніх 3-х місяців (Alberta Health Services, 2018). Це треба враховувати при виборі стартової антимікробної терапії позалікарняної пневмонії у дітей.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) наводить такі рекомендації вибору антибіотика при певних збудниках, враховуючи рівень доказовості. Так, наприклад, при *Haemophilus influenzae* (некапсульовані штами, що викликають інфекції верхніх дихальних шляхів) бета-лактамаза-негативних: ампіцилін внутрішньовенно (AI), амоксицилін (AI); для бета-лактамаза-позитивних: цефтріаксон (AI), амоксицилін/клавуланат (AI) або перорально цефалоспорино 2-го або 3-го покоління (AI). При *Moraxella catarrhalis* (отит, синусит, бронхіт): амоксицилін/клавуланат (AI), альтернатива – триметоприм/сульфаметоксазол, цефалоспорино 2-го або 3-го покоління. При *Streptococcus pneumoniae* (синусит, отит): амоксицилін (AII), альтернатива – амоксицилін/клавуланат, цефтріаксон, цефподоксим, цефуроксим, кліндаміцин або цефтріаксон. При *Escherichia coli* (інфекція сечовидільної системи): цефалоспорино 1-го, 2-го або 3-го покоління (BI). При *Shigella* (ентерит, інфекція сечовидільної системи): цефтріаксон (AII), азитроміцин (AII), цефіксим (AII). При виборі антибіотика треба з'ясувати анамнез пацієнта щодо алергічної реакції на пеніциліни (IgE-опосередкована, не-IgE-опосередкована, тяжкі уповільнені реакції).

Надзвичайно актуальне питання – перехресна алергія між різними бета-лактамами антибіотиками. Відомо, що, маючи бета-лактамане кільце, вони відрізняються бічними ланцюгами R-групи. Ланцюг R1 є основною

причиною перехресної алергічної реакції. Відомості щодо крос-реактивності між пеніцилінами та цефалоспориноами відрізняються. Наприклад, для цефалоспорино 1-го покоління та ранніх цефалоспорино 2-го покоління вона становить до 10%, для 3-го покоління – 2-3% (A. Madaan, J. Li, 2004; A. Romano et al., 2016). Результати деяких досліджень свідчать про те, що для цефалоспорино 2-го покоління (відношення шансів – ВШ – 1,1; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,6-2,1) та цефалоспорино 3-го покоління (ВШ 0,5; 95% ДІ 0,2-1,1) не виявлений підвищений ризик (S. Chaudhry, M. Veve, J. Wagner, 2019). Підходи до вибору антибіотика для пацієнтів із алергією на пеніцилін у експертів відрізняються. Наприклад, для пацієнтів з легкими реакціями, не опосередкованими IgE, рекомендують цефалоспорино 3-го покоління, такий як цефподоксим або цефдінір. Для пацієнтів із будь-якими IgE-опосередкованими реакціями, анафілаксією як альтернативу цефалоспориноами обирають макролід або кліндаміцин (M. Pichichero, 2020).

Рекомендації Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) при цьому наступні. При гострому середньому отиті за наявності алергії на амоксицилін слід використовувати цефалоспорино 3-го покоління. Необхідно пам'ятати про високу резистентність *Pneumococcus* до азитроміцину та *Haemophilus influenzae* – до кліндаміцину. При стрептококовому фарингіті групи А за наявності алергії на пеніцилін/амоксицилін рекомендується використовувати макроліди, кліндаміцин, цефалоспорино; не призначати триметоприм/сульфаметоксазол.

У 2021 р. МОЗ України затверджені клінічні настанови, засновані на доказах, та уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги щодо лікування пацієнтів із гострим середнім отитом та тонзилітом. Ключові засади щодо лікування гострого риносинуситу представлені в останньому оновленні Європейського погоджувального документа European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020 р.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) зазначає, що при гострому середньому отиті амоксицилін є розумним вибором для емпіричної терапії, а невдачі, швидше за все, будуть спричинені мікроорганізмами, які продукують бета-лактамазу. Обговорюється доцільність використання амоксициліну/клавуланату (90 мг/кг/добу), при цьому міркування щодо необхідності розширення антимікробної активності є наступними: тяжкість захворювання, молодший вік дитини, антибіотикотерапія протягом попередніх 6 місяців, відвідування дитячого закладу. Зокрема, для елімінації штамів *Haemophilus*, які продукують бета-лактамази, слід розглянути можливість застосування амоксициліну/клавуланату, цефдініру, цефподоксиму, цефуроксиму, цефтріаксону.

Питання призначення антибіотиків у дітей при гострому риносинуситі обговорюються в погоджувальному документі EPOS (2020) з огляду на існуючу обмеженість даних. Зазначається, що розробка предикторів необхідності призначення антибіотиків має бути одним з пріоритетів у дослідженнях. За даними клінічних настанов щодо лікування гострого бактеріального риносинуситу у дітей та дорослих Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA, 2012), засобом першого ряду є амоксицилін/клавуланат. Активність пероральних цефалоспорино 2-го та 3-го покоління по відношенню до пневмококу дуже варіює, при цьому цефтріаксон та цефотаксим активні проти майже всіх, у тому числі стійких до пеніциліну штамів, а макроліди мають високі показники резистентності. Слід враховувати показники мінімальної інгібувальної концентрації різних цефалоспорино: чим вона нижча, тим вище чутливість. Щодо *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, то цефподоксим – активний пероральний цефалоспорино, причому як проти бета-лактамаза-позитивних, так і бета-лактамаза-негативних збудників. A. Leung та співавт. (2020) визначають ефективними для лікування гострого бактеріального синуситу у дітей такі антимікробні засоби, як цефподоксим, цефдінір, цефтріаксон, цефуроксим.

Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 27th Edition (2021) при стептококовому (групи А) фарингіті рекомендує амоксицилін протягом 10 днів або пеніцилін, або бензатин пеніцилін (одноразову дозу – AII), а при алергії на пеніцилін – еритроміцин або азитроміцин, або кліндаміцин. C. Rojas-Ramirez та співавт. (2017) з іншими дослідниками

дискусують про доцільність коротких курсів антибіотиків у лікуванні стрептококового фарингіту. Наприклад, H. Scholz (2004) обговорює 5-денний курс терапії цефуроксиму аксетилом у країнах із низькою захворюваністю на ревматичну лихоманку. Сьогодні Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) для лікування стрептококового фарингіту схвалений 5-денний курс лікування азитроміцином у дозі 12 мг/кг/добу, а також терапія деякими пероральними цефалоспориноами (цефдініром, цефподоксимо).

Антибіотикотерапія при пневмонії у дітей залишається актуальною проблемою. Професор M. Sawyer з Каліфорнійського університету (Сан-Дієго) говорить, що ми маємо побачити оновлення керівних принципів для лікування позалікарняної пневмонії у 2021 р. J. Carnazzo (2020) підкреслює, що для лікування цього захворювання у дітей важливо знати статус імунізації (для лікування неімунізованих дітей рекомендується використовувати цефтріаксон).

Взагалі в емпіричній терапії пневмонії доцільно враховувати регіональні рівні вакцинації проти пневмококу та стійкості *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Так, у регіонах з високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю пневмокока рекомендується використовувати ампіцилін, у регіонах з низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю – цефтріаксон (IA). При призначенні амоксициліну пацієнту з нетяжким перебігом пневмонії слід пам'ятати, що препарат потрібно застосовувати перорально 3 рази на добу (BIII). При підозрі на *M. pneumoniae*, особливо у дітей шкільного віку, треба додавати азитроміцин (AII), що також зазначається в Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (2021).

Доцільно ширше використовувати схему ступінчатої антибіотикотерапії. Сьогодні її використовують для лікування стаціонарних пацієнтів із пневмонією, наприклад, із переходом від внутрішньовенного введення цефтріаксону на пероральний прийом цефподоксиму проксетилу або з переходом від внутрішньовенного введення цефуроксиму на пероральний прийом цефуроксиму аксетилу.

Важливо пам'ятати про можливий негативний вплив антибіотиків на мікробіоту кишечника. Як зазначено у дослідженні, проведеному в Університеті Алабами (Бірінгем, 2019), порушення мікробіому кишечника можуть тривати до 6 місяців після лікування антибіотиками. Необхідно намагатися мінімізувати негативний вплив, для чого можна використовувати антибіотики-проліки. До них, зокрема, відносяться пероральний цефалоспорино 2-го покоління цефуроксиму аксетил (Цефутіл) та пероральний цефалоспорино 3-го покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс).

Проліки при надходженні до кишечника все не мають антибактеріальної активності і тільки під час всмоктування, після відщеплення неактивної частки, відбувається активація антибіотика. Цефподоксиму проксетил у тонкій кишці деестерифікується, перетворюючись на активний метаболіт цефподоксим, і таким чином ризик виникнення порушень з боку мікрофлори кишечника та антибіотикасоціюваної діареї мінімізується.

Короткий курс антибіотикотерапії (приблизно 5 днів) не збільшує шансів невдалої терапії порівняно з більш тривалими курсами для госпіталізованих дітей із неускладненою позалікарняною пневмонією (R. Same et al., 2021).

Щодо інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2, керівництво BOOЗ вказує, що при легкому перебігу COVID-19 антибіотики призначати не слід. При середньотяжкому перебігу COVID-19 антибіотики не слід призначати, якщо немає клінічної підозри на бактеріальну інфекцію. При тяжкому перебігу COVID-19 використання емпіричних антибіотиків потрібно якнайшвидше, при цьому антимікробну терапію слід оцінювати щодо можливості деескалації. Треба звернути увагу, що при підозрі на пневмонію у дітей віком до 5 років при середньотяжкому перебігу COVID-19 показане емпіричне лікування антибіотиками.

Генеральний директор BOOЗ T. Ghebreyesus зазначає, що усі країни повинні знайти баланс між забезпеченням доступу до антибіотиків, що рятують життя, та уповільненням стійкості до них.



При інфекціях ЛОР-органів  
та дихальних шляхів

# Цефодокс

Оптимальний<sup>1</sup>

Безпечний<sup>2</sup>

Зручний<sup>3</sup>

Вибір педіатрів  
України  
у 2019 році<sup>4</sup>



<sup>1</sup> С.П. Кривоносов "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.  
<sup>2</sup> Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72–75  
<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс  
<sup>4</sup> Серед пероральних цефалоспоринів 3 генерації за даними аналітичної системи pharmstandart.com.ua, 2019 року

## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефподоксим; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетили) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетили) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована: хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибками роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровоотворення: рідко – еозинфілія; збільшення маси тіла. З боку дихальної системи: рідко – бронхіт, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний выпіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовидлення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереk), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична. Р.л.: UA4152/01/01, UA4152/02/01, UA4152/01/02, UA4152/02/02

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

 **МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю