

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір більшості
лікарів України⁴



¹ С.П. Кривоупов "Цефодокс: 10 років успіху", "Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.

² 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

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс

⁴ Серед пероральних цефалоспоринів 3 генерації за даними аналітичної системи pharmstandart.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefodoxime; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетила) 100 мг або 200 мг, 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетила) 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. 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 грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, 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, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні 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 серцевбиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попере), 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.п.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

Сучасні підходи до проведення антимікробної терапії інфекцій органів дихання у дітей

За матеріалами XX Сідельниковських читань (19-21 вересня 2018 року, м. Харків)

У рамках XX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» доповідь «Антимікробна терапія інфекцій органів дихання у дітей: огляд міжнародних рекомендацій, питання чутливості та резистентності збудників» представив заслужений лікар України, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Петрович Кривопустов.



С.П. Кривопустов

Проблема стійкості мікроорганізмів до антибіотиків є глобальною і залишається надзвичайно актуальною. На жаль, світові прогнози свідчать про те, що за умови збереження наявної тенденції антибіотикорезистентність до 2050 року стане причиною смерті близько 10 млн осіб щороку (J. O'Neill, 2014).

Водночас у короткостроковій перспективі вкрай проблематичним є впровадження у педіатричну практику нових класів антибіотиків. Отже, надзвичайно важливо раціонально використовувати наявні можливості антимікробної терапії. До відома, у 2018 році з'явилася нова інформація про новий клас антибіотиків – одилорхабдини. Їх виробляють бактерії, що живуть у земляних черв'яках, які, у свою чергу, колонізують комах.

Як відомо, 28 квітня 2017 року набув чинності наказ МОЗ України від 29.12.2016 № 1422, який дозволяє українським лікарям у своїй практичній роботі використовувати сучасні міжнародні клінічні протоколи. Це дуже важливо для покращення надання медичної допомоги дітям, у тому числі з поширеними захворюваннями респіраторної системи, шляхом залучення міжнародного досвіду, використання відомостей доказової медицини.

Сьогодні, як і раніше, неможливо переоцінити медико-соціальну значущість проблеми пневмонії у дітей. Основними етіологічними чинниками бактеріальної пневмонії є *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b (Hib). Тому слід наголосити, що у роботі педіатрів та сімейних лікарів профілактичний напрям має бути пріоритетним. Необхідно максимально широко впроваджувати вакцинацію, оскільки проведення вакцинації проти пневмококової та Hib-інфекції дійсно може істотно зменшити тягар пневмонії, що підкреслює Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ).

У лікуванні бактеріальної пневмонії, без сумніву, провідне місце займає раціональна антимікробна терапія. Розглядаючи питання вибору стартової емпіричної терапії антибіотиками у дітей із негоспітальною пневмонією, який ґрунтується на даних доказової медицини та використанні рекомендованих міжнародних джерел, наведемо два основні керівництва:

1) Британського торакального товариства – BTS (M. Harris et al., 2011);

2) Американських Товариства дитячих інфекційних захворювань – PIDS і Товариства інфекційних захворювань – IDSA (J.S. Bradley et al., 2011).

Так, згідно з рекомендаціями BTS (2011), амоксицилін є препаратом першого вибору для пероральної терапії у всіх дітей із негоспітальною пневмонією, тому що він ефективний проти більшості збудників, добре переноситься і має низьку вартість (рівень доказовості B).

Згідно з рекомендаціями PIDS та IDSA (2011), амоксицилін слід застосовувати

як препарат для терапії першої лінії у раніше здорових, належним чином імунізованих дітей дошкільного віку з пневмонією легкої та середньої тяжкості при підозрі на її бактеріальне походження; амоксицилін слід застосовувати як терапію першої лінії у раніше здорових, належним чином імунізованих дітей шкільного віку та підлітків із пневмонією легкої та середньої тяжкості, збудником якої є *Str. pneumoniae* (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

Отже, закономірним є питання: амоксицилін доцільно застосовувати для лікування всіх дітей чи тільки раніше здорових та належним чином імунізованих? Не викликає сумнівів те, що при виборі стартової емпіричної терапії важливо враховувати дані про чутливість пневмокока до антимікробних препаратів у конкретному регіоні. У керівництві BTS (2011) зазначено, що у Великій Британії у 2007 році нечутливість до пеніциліну спостерігалася рідше – приблизно 4% (географічна варіація – 1,5-8,0%), на відміну від більшості країн континентальної Європи (у Франції та Іспанії цей показник сягає 25-50%), а у США (у Клівленді, дані за 2003 р.) 51% ізолятів пневмокока несприйнятливі до пеніциліну. Зрозуміло, наведені дані стосуються більш раннього часу.

Згідно з новими даними Британської 5-річної стратегії стримування антибіотикорезистентності 2016 року, нечутливість збудників до пеніциліну у Великій Британії у 2013 р. була близько 4%, у 2015 р. – 5,1%. Натомість у Пакистані показники зросли за період з 2002 до 2009 р. з 10 до 34,1% (A. Zafar et al., 2016). У Нігерії 8,5% пневмококів повністю резистентні, 78,8% – помірно резистентні до амоксициліну (G. Ilyasu et al., 2015). В Ірані чутливість збудників до пеніциліну знизилася за період із 2001 до 2011 р. із 78 до 32% (M.T. Haghi Ashtiani et al., 2014). У Китаї у різних містах показники дуже варіюють – від 27,9 до 72,2% (Y. Zhang et al., 2016).

Таким чином, дуже важливо враховувати регіональні дані про чутливість та резистентність пневмокока до антибіотиків. ВООЗ (2018) вказує, що, згідно з даними Глобальної системи епідеміологічного нагляду за стійкістю до протимікробних препаратів (GLASS), близько 500 тис. осіб у 22 країнах світу зіткнулися зі стійкістю мікроорганізмів до антибіотиків. Найпоширеніші антибіотикорезистентні бактерії – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Str. pneumoniae*, *Salmonella* spp. Стійкість мікроорганізмів до протимікробних препаратів у різних країнах варіює в дуже широкому діапазоні – від 0 до 82% (зокрема, стійкість до пеніциліну – від 0 до 51%).

У квітні 2018 року Journal of Antimicrobial Chemotherapy опублікував результати дослідження Survey of Antibiotic Resistance (SOAR), проведеного в Україні та Словацькій Республіці

у 2014-2016 рр. Так, в Україні визначено чутливість *Str. pneumoniae* до амоксициліну, амоксициліну/клавуланової кислоти, внутрішньовенного пеніциліну та фторхінолонів ($\geq 97\%$) та перорального пеніциліну, макролідів та цефаклору (83-86%). У Словацькій Республіці показники були нижчими: чутливість *Str. pneumoniae* до пеніциліну, амоксициліну, амоксициліну/клавуланової кислоти, цефуроксиму і триметоприму/сульфаметоксазолу – 61-64%. Рівень β -лактамази у Словацькій Республіці становив 5,1%, в Україні – 7,3% (D. Torumkuney, T. Pertseva et al., 2018). Згідно з наведеними даними, рівень антибіотикорезистентності відрізняється у двох сусідніх країнах.

Заслужують на увагу регіональні дані щодо резистентності пневмококів у м. Києві та Київській області, наведені А.М. Гільфановою у науковому дослідженні (кандидатська дисертація «Медико-соціальні аспекти назофарингеального носійства пневмококів у дітей до 5 років», 2016 р.). За результатами дослідження виявлено, що пневмококи, виділені з носоглотки, мають підвищену резистентність до антимікробних препаратів; вона є високою до ципрофлоксацину, ко-тримоксазолу, еритроміцину, азитроміцину та амоксициліну/клавуланату (від 100 до 32,7%); нижчою – до пеніциліну, цефуроксиму, левофлоксацину, хлорамфеніколу та ванкоміцину (від 20 до 6,7%); найнижчою – до цефотаксиму, цефтріаксону та меропенему (від 2,2 до 0,6%).

Доцільно взяти до уваги рекомендації, наведені у Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (24-те видання 2018 року): при виборі стартової емпіричної терапії у пацієнтів із пневмонією необхідно враховувати регіональний рівень вакцинації проти пневмокока та стійкості *Str. pneumoniae* до пеніциліну. Так, амінопеніцилін рекомендований для регіонів із високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю (при пневмонії середньотяжкого і тяжкого ступеня – ампіцилін). Цефалоспорины рекомендовані для регіонів із низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю (при пневмонії середньотяжкого і тяжкого ступеня – цефтріаксон або цефотаксим, рівень доказовості IA). Амоксицилін використовують в амбулаторних хворих у високій дозі 3 р/добу (рівень доказовості BIII). Пероральна терапія пневмонії, спричиненої *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, також може бути ефективною з використанням амоксициліну/клавуланату, цефдиніру, цефіксиму, цефподоксиму, цефуроксиму. При підозрі, що збудником пневмонії є мікоплазма, особливо у дітей шкільного віку, додається азитроміцин.

Про важливість врахування вакцинації при виборі антибіотика зазначено також у новій 31-й редакції книги Red Book 2018 року (Report of the Committee on Infectious Diseases). Цефотаксим або

цефтріаксон застосовують для лікування пацієнтів стаціонару, інфікованих пневмококами, стійкими до пеніциліну, із серйозними інфекціями або тих, які не повністю імунізовані (вакцина PCV13).

Американська академія педіатрії (AAP) також враховує вакцинацію при виборі стартової терапії пневмонії (PEM Pearls: 2017 AAP Section of EM's Guide to Pediatric Community Acquired Pneumonia). Використовують амоксицилін, проте у неімунізованих дітей – амоксицилін/клавуланат, парентеральні цефалоспорины. Антибіотики, які застосовують у педіатричних пацієнтів з алергією на пеніцилін, – пероральні (цефподоксим, цефуроксим, цефпрозил) та парентеральні (цефтріаксон, цефотаксим) цефалоспорины.

Наприклад, у Дитячому госпіталі м. Сієтла (США) використовують цей принцип. Для пероральної терапії пневмонії використовують амоксицилін – у повністю імунізованих дітей, у не повністю імунізованих – цефподоксим. При пневмонії середньотяжкого ступеня – ампіцилін у повністю імунізованих дітей, у не повністю імунізованих – цефтріаксон внутрішньовенно (в/в). При пневмонії тяжкого ступеня – цефтріаксон, ванкоміцин та азитроміцин (в/в).

Що стосується використання цефподоксиму в лікуванні пневмонії, слід враховувати дані, наведені С. Muller-Serieys та співавт. (1992), про те, що його концентрація у паренхімі легень через 6 год після прийому дорівнює або вища мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) для 90% штамів більшості мікроорганізмів. Про застосування цефподоксиму в антимікробній терапії негоспітальної пневмонії у дітей R. Lodha зазначив у Кокранівському огляді (2013).

Чутливість збудників до цефподоксиму відрізняється за даними досліджень у різних регіонах. Наприклад, у Туреччині чутливість *Str. pneumoniae* сягає 96,1% (за даними EUCAST), *H. influenzae* – понад 95% (CLSI) та 86,4% (EUCAST) (G. Soyletir et al., 2016).

Цефподоксим доцільно використовувати у ступінчатій антибіотикотерапії. Це може бути перехід від в/в введення цефалоспорины III покоління (цефтріаксону або цефотаксиму) на пероральний прийом цефалоспорины III покоління (цефподоксиму проксетилу у формі суспензії або таблеток). Загалом, згідно з даними N.S. Scheinfeld та співавт. (2016), ступінчата intravenous-to-oral switch терапія можлива у 40-50% пацієнтів.

Вже накопичено 12-річний власний досвід використання препарату Цефодокс у формі таблеток по 100 мг та 200 мг цефподоксиму проксетилу та у формі суспензії, 5 мл якої містить 50 мг або 100 мг цефподоксиму проксетилу. Важливо пам'ятати, що цефподоксиму проксетилу притаманна висока гідрофобність, яка зумовлює повільне

Продовження на стор. 30.

