

Антибіотикотерапія в педіатрії: застосування цефіксиму

14-16 березня в м. Трускавці відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Четвертий академічний симпозиум з педіатрії». У рамках заходу були проведені майстер-класи з відпрацюванням практичних навичок, розбори клінічних випадків, дискусійні клуби; представлені мультидисциплінарні доповіді, в яких розглядалися найактуальніші питання діагностики, лікування та профілактики різноманітних хвороб у дітей.



Володимирівни Зайченко та завідувача кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (м. Київ), заслуженого лікаря України, голови Асоціації педіатрів м. Києва, доктора медичних наук, професора Галини Володимирівни Бекетової, представленої у формі дуету клінічного фармаколога та педіатра. Доповідь була присвячена антибіотикотерапії у дітей.



У щоденній практиці лікаря-педіатра частими нозологіями є бронхіти та пневмонії. Поняття пневмонії, як відомо, об'єднує різні за етіологією, патогенезом і морфологічною характеристикою гострі інфекційно-запальні ураження легень із переважним залученням у патологічний процес респіраторних відділів з обов'язковою наявністю внутрішньоальвеолярної ексудату і, відповідно, крепітуючих хрипів у легенях.

Етіологічними чинниками пневмоній і, особливо, бронхітів є віруси, рідше – бактерії, гриби, внутрішньоклітинні збудники та їх асоціації. Саме бронхіти в педіатрії є найчастішою причиною поліпрагмазії та зловживання антибіотиками (АБ) (Волосовець А. П., Кривопустов С. П., 2011).

В Україні застосовується клінічна класифікація 1998 року, що включає гострий бронхіт, гострий бронхіоліт, гострий обструктивний бронхіт і рецидивуючий бронхіт. Такий розподіл не відповідає Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), у якій виділяють гострий бронхіт, спричинений *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, стрептококом, вірусом Коксаки, вірусом парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом, риновірусом, еховірусом, іншими уточненими агентами, чи не уточнений. Гострий бронхіоліт поділяють на спричинений респіраторно-синцитіальним вірусом, іншими уточненими агентами чи не уточнений та бронхіт, не уточнений як гострий або хронічний. Окремо за МКХ-10-СМ (2017) виділяють синдром свистячого дихання (wheezing), який може бути аналогом гострого обструктивного бронхіту. Отже, зрозуміло, що в розвитку цих патологічних станів найвагоміше місце посідають віруси. Згідно зі статистичними даними, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси грипу та парагрипу 3 типу, вірус Коксаки, еховіруси, риновіруси, цитомегаловіруси та аденовіруси спричиняють 90% бронхітів. Лише 7-8% бронхітів зумовлені бактеріями (гемофільна паличка, пневмокок, стафілокок, грамнегативні бактерії) та 1-2% – внутрішньоклітинними збудниками (мікоплазма, *Bordetella pertussis*). Частка вірусів в етіології бронхіоліту ще вища й становить 95-97%. Провідна роль належить респіраторно-синцитіальному вірусу, що спричиняє 60-85% бронхіолітів (Rolston S.L., 2014).

Ще 3% бронхіолітів зумовлені внутрішньоклітинними збудниками – мікоплазмами та хламідіями. Розподіл етіологічних чинників гострого обструктивного бронхіту загалом відповідає розподілу для звичайного гострого бронхіту.

З 2016 року в окрему нозологію було виділено затяжний бактеріальний бронхіт (ЗББ), який характеризується щоденним вологим кашлем тривалістю >4 тиж і незначною гарячкою чи її відсутністю. Діагноз встановлюється за відсутності інших причин хронічного кашлю (муковісцидоз, бронхоектатична хвороба, імунодефіцитні стани, нейромускулярні захворювання, хронічна аспірація вмісту шлунка / гастроєзофагальний рефлюкс, бронхомаліяція). Причиною ЗББ є хронічна нейтрофільна запальна відповідь (Craven V., Everard M.L., 2013), а найтиповішими етіологічними чинниками – гемофільна паличка, пневмокок і мораксела. Основними ланками патогенезу ЗББ є утворення в дихальних шляхах біоплівки, порушення мукоциліарного кліренсу, дефекти системного імунного захисту, аномалії дихальних шляхів (Marchant J.M. et al., 2018). Саме при ЗББ показані антимікробні препарати, тоді як гострий бронхіт зазвичай не потребує антибактеріальної терапії.

АБ є найбільшою групою лікарських препаратів. Чому ж досі відсутній ідеальний АБ, а пошук нових діючих речовин триває? Відповідь полягає в розвитку резистентності бактерій, яка поступово набула форми полірезистентності, а в наш час – і панрезистентності. Одночасно з появою кожного нового АБ мікроорганізми розпочинають формування механізмів власного захисту та резистентності до цього препарату. Тривалість розвитку стійкості може бути різною: наприклад, від відкриття ванкомицину до появи резистентності до нього минуло 30 років.

2017 рік став новою точкою відліку – початком ери АБ-панрезистентності. У 70-річної жінки, яка під час перебування в Індії зламала шийку стегна та лікувалася в місцевому шпиталі, а потім у клініці в США, розвинувся сепсис. Виділена *Klebsiella pneumoniae* виявилася стійкою до всіх груп АБ, у тому числі до препарату останнього резерву колістину.

На сьогодні провідною причиною формування полірезистентних штамів мікроорганізмів визнане необгрунтоване й неконтрольоване застосування АБ, зокрема в сільському господарстві та тваринництві. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) розроблено список пріоритетних бактерій, які потребують негайного винайдення нових АБ. Однак пік створення антимікробних препаратів припав на 50-60-ті роки ХХ століття, а в наш час темпи синтезу інноваційних молекул дещо знизилися. Упровадження нових АБ у педіатричну практику відбувається ще повільніше. 2018 року було відкрито новий клас АБ-молекул – одилорабдини, дія яких спрямована на рибосоми мікроорганізмів, однак для їх вивчення необхідні подальші клінічні дослідження. Найближчим часом не слід сподіватися на застосування одилорабдинів у педіатричній практиці: дітям призначають лише ті лікарські засоби, які відмінно вивчені.

У сучасних умовах медичне та соціально-економічне значення АБ важко переоцінити. На частку АБ припадає 25% призначень і 30-50% витрат стаціонарів на лікарські засоби. Утім, близько 50% призначень АБ є нерациональними чи необгрунтованими. Згідно з результатами опитування S. Yox і L. Scudder (2015),

95% проанкетованих лікарів загальної практики у Великій Британії повідомили, що іноді вони призначають АБ, навіть якщо не впевнені в доцільності такої терапії. Що стосується педіатрії, то лікарі часто виписують АБ під тиском батьків, які вимагають АБ-терапії навіть після ознайомлення з можливими побічними ефектами. Аналіз щоденного споживання АБ на амбулаторній ланці медичної допомоги у 20 європейських країнах протягом 1999-2017 рр. показав, що максимальним цей рівень є в Греції, а мінімальним – у Нідерландах.

Отже, обсяги застосування АБ невідповідно зростають. Водночас вживання АБ може супроводжуватися тяжкими негативними наслідками, зокрема ураженнями кишечника. Проспективне дослідження (n=899) показало, що саме АБ впевнено посідають перше місце серед причин медикаментозного ураження печінки. Препаратом-«лідером» виявився амоксицилін/клавуланат.

Своєю чергою, надзвичайно небезпечним глобальним наслідком нераціонального застосування АБ є резистентність до медикментів цієї групи. У японському дослідженні при обстеженні здорових жінок віком 21-22 роки, які не отримували жодних АБ протягом місяця, було виявлено від 7 до 17 генів АБ-резистентності, що свідчить про наявність уже сформованого резистому.

Слід завжди пам'ятати, що АБ не чинять жодного сприятливого ефекту в разі відсутності бактеріального збудника: не знижують температуру тіла; не забезпечують аналітичного ефекту; не замінюють санітарно-епідеміологічних заходів та адекватної хірургічної техніки (наприклад, обробки ран і лакун мигдаликів); не мають антивірусного та протигрибкового ефектів; не можуть використовуватися на вимогу пацієнтів, їхніх родичів, інших лікарів і адміністрації медичного закладу.

Ключовими запитаннями, котрі має поставити собі лікар, обираючи АБ для лікування інфекційних процесів дихальних шляхів, є такі: який АБ краще обрати? Якою має бути тривалість лікування? Якими є показники безпеки та терапевтичної ефективності цього препарату?

Як відомо, терапевтична ефективність АБ зумовлена їх низьким рівнем зв'язування з білками, низькою мінімальною інгібувальною концентрацією, при якій пригнічується 90% мікроорганізмів (МІК₉₀), високою ліпо- чи водорозчинністю, здатністю добре проникати в тканини та створювати високі концентрації в сироватці крові (>МІК₉₀ для очікуваного збудника). Крім того, важливою безпека та зручність прийому, оскільки вони здатні впливати на прихильність хворих до лікування. Своєю чергою, через низький комплаєнс пацієнт не отримує повний курс лікування, що призводить до зниження ефективності терапії та селекції резистентних штамів.

Головною метою АБ-терапії є досягнення ерадикації збудника у вогнищі запалення. Тож АБ дієвий лише тоді, коли збудник до нього чутливий. Однак із часом чутливість до попередньо ефективних АБ знижується внаслідок розвитку механізмів резистентності. Лише у Європі АБ-резистентність є причиною >25 тис. смертей і зайвих витрат на рівні >1,5 млрд євро.

Мікроорганізми виникли надзвичайно давно, і їх здатність пристосовуватися є дуже високою, тому слід негайно зупинити неправильне застосування АБ, яке спричиняє стійкість до цих ліків. Створена

світовими експертами програма раціонального застосування АБ має назву SMART: S (standard, стандарт) – відповідність національним стандартам лікування, M (mind, розумність) – обдуманий вибір препарату за активністю щодо найімовірнішого збудника, A (adequate, адекватність) – адекватне дозування та тривалість лікування, R (resistance, резистентність) – врахування даних стосовно локальної резистентності, T (time, час) – своєчасний початок й оптимальна тривалість курсу лікування.

Оскільки етіологія більшості захворювань дихальних шляхів у дітей є передбачуваною, для вибору АБ застосовується емпіричний підхід з огляду на провідну роль *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (Ramadan H.H. et al., 2015).

28 квітня 2017 р. набув чинності наказ МОЗ України № 1422 від 29.12.2016, який дозволяє українським лікарям використовувати у своїй роботі міжнародні рекомендації. Згідно з рекомендаціями Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (2018), при стартовій емпіричній терапії пневмонії слід зважати на регіональний рівень вакцинації проти пневмокока, а також на регіональний рівень стійкості цього збудника до пеніциліну. Отже, при лікуванні пневмонії в регіонах із високим рівнем вакцинації чи низьким рівнем резистентності слід віддавати перевагу ампіциліну, а в регіонах із низьким рівнем вакцинації чи високим рівнем резистентності – цефалоспорином. На жаль, відповідно до даних ВООЗ, за рівнем планової вакцинації 2016 року Україна посіла останнє місце у світі. Наразі в Україні розроблена стратегія покращення цієї ситуації, проте широкого впровадження імунопрофілактики пневмококових захворювань не передбачено.

Одною з найбільш вивчених і широко застосовуваних груп АБ є β-лактамі препарати (пеніциліни, інгібіторозахищені пеніциліни, цефалоспоринолі, інгібіторозахищені цефалоспоринолі, карбапенеми та монобактами). Провідний механізм формування АБ-резистентності до цих засобів – синтез β-лактамазу, у зв'язку з яким на початку ери АБ відсутність ефекту лікування пеніциліном спостерігалася лише в <5% випадків, а вже 2005 року – в межах 50%. Нині існує кілька видів β-лактамаз, і, на жаль, не всім із них може протидіяти клавуланова кислота. З огляду на поширеність стійких штамів бактерій до пеніцилінів і макролідів а також на їх високу β-лактамазну активність, лікарі у світі часто обирають цефалоспоринолі для лікування гострих, хронічних і рецидивних респіраторних інфекцій, в тому числі і пневмоній, у дітей.

При цьому важливо зазначити, що понад 85% усіх позалікарняних пневмоній у дітей можнавилікувати без жодної ін'єкції АБ (Таточенко В.К., 2009). Пероральна АБ-терапія позалікарняної пневмонії в дітей має низку переваг, серед яких прямий і непрямий фармакоеконічний ефект (зменшення витрат), можливість амбулаторного лікування, профілактика внутрішньолікарняних інфекцій та ятрогенних ускладнень, уникнення психологічної травми в дитини (Кривопустов С.П., 2012).

Цефіксим (Сорцеф, «Алкалоїд Скоп'є», Македонія) являє собою пероральний цефалоспорин III покоління, перевагами якого є висока терапевтична ефективність і безпека, можливість застосування в стаціонарі й амбулаторно, бактерицидна дія. Цефіксим інгібує синтез клітинних мембран – пептидогліканів – під час розмноження бактерій. Його модифікована хімічна структура забезпечує покращені фармакокінетичні та мікробіологічні характеристики, підвищену стійкість до β-лактамаз і соляної кислоти шлунка, меншу кількість побічних ефектів і більшу тривалість перебування в тканинах, що дає можливість прийому препарату 1 р/добу. Здатність цефіксиму накопичуватися

в тканинах і рідинах верхніх і нижніх дихальних шляхів обґрунтовує доцільність його застосування при відповідних інфекціях. У дослідженні Р. Minchev (2007) лікуванню Сорцефом підлягали 832 дитини з бактеріальною пневмонією. У ході терапії було відзначено високу клінічну ефективність (92%), хороший комплаєнс і низьку частоту побічних ефектів. У македонському багатоцентровому дослідженні взяли участь 1249 пацієнтів з інфекційними захворюваннями респіраторної системи та сечовидільних шляхів, у тому числі 570 дітей віком 6 міс – 18 років, які підлягали лікуванню Сорцефом. Автори встановили, що препарат був ефективним у 82,7% пацієнтів із легкими та середньотяжкими формами захворювань (88,2%). Застосування Сорцефу в складі так званої switch (ступеневої) терапії (перехід з ін'єкційної цефалоспоринової (цефтріаксону) на пероральний (цефіксим) забезпечує скорочення тривалості парентерального введення АБ, зменшує вартість лікування, скорочує термін перебування в стаціонарі та зберігає високу клінічну ефективність терапії.



Сучасні реалії застосування цефалоспоринових у педіатричній практиці були представлені в доповіді завідувача кафедри педіатрії та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

доктора медичних наук, професора Олександра Євгеновича Абатурова.

Згідно з даними центру медичної статистики МОЗ, у спектрі показників захворюваності дитячого населення (0-17 років включно) за I півріччя 2018 року однозначно «лідирували» хвороби органів дихання, частота яких становила 74,3%. Захворювання дихальної системи бактеріального походження (тонзилофарингіт, синусит, середній отит, гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту, пневмонія) потребують адекватної АБ-терапії. Вибір АБ має ґрунтуватися на трьох основних критеріях: природна активність *in vitro* проти основних збудників захворювання; рівень набуті резистентності ймовірних збудників у цій популяції; доведена в контрольованих дослідженнях клінічна ефективність.

Аналіз обсягу роздрібних продажів ліків, які застосовуються при неускладнених гострих респіраторних захворюваннях у дітей в Україні, показує, що АБ є найчастіше застосовуваними в таких випадках препаратами. Згідно зі статистичними даними, найчастіше призначаються АБ виступають азитроміцин, амоксицилін/клавуланат і амоксицилін. Подальші позиції займають цефалоспоринової: цефуроксим, цефподоксим, цефіксим і цефтріаксон. Однак дані з АБ-резистентності демонструють, що стійкість гемофільної палички – одного з провідних патогенів респіраторних захворювань – є досить високою, а пневмокока – ще вищою. У свою чергу, *Klebsiella pneumoniae* часто стійка не тільки до азитроміцину та доксицикліну, а й до амоксициліну/клавуланату.

Згідно з рекомендаціями Товариства педіатричних інфекційних хвороб і Товариства інфекційних хвороб США, препаратами першого вибору для монотерапії бронхолегеневих захворювань є β -лактамі АБ. Підвищення рівня резистентності до макролідів дає змогу припустити, що емпірична терапія одним макролідом може використовуватися тільки для лікування ретельно відібраних пацієнтів без факторів ризику зараження стійкими патогенами. Однак така монотерапія не може бути рекомендована як звичайний варіант лікування позалікарняної пневмонії. Емпіричну комбіновану терапію макролідом (перорально чи парентерально) на додаток до β -лактамі АБ слід призначати дитині, в якій ймовірними

етіотропними чинниками є *Mycoplasma pneumoniae* чи *Chlamydothyla pneumoniae*.

Цефіксиму (Сорцеф, «Алкалоїд Скоп'є», Македонія) властивий широкий спектр дії із впливом як на грампозитивну (пневмокок та інші стрептококи), так і на грамнегативну (гемофільна паличка, мораксела, клебсієла, ентеробактерії) флору. Важливо, що цефіксим швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті незалежно від прийому їжі та досягає високих концентрацій у органах-мішенях: піднебінних мигдаликах, синусах (особливо максиллярних), середньому вусі, легенях, а також у нирках і плазмі.

Після впровадження в практику пневмококової вакцини відбулося зниження частоти виникнення інвазивної пневмококової інфекції, і при отитах дедалі частіше трапляється *H. influenzae*. У цих умовах пероральні цефалоспоринової

III покоління, зокрема цефіксим, можуть застосовуватись як терапія першої лінії в загальній практиці лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів (Hedrick J.A., 2010). У німецькому дослідженні за участю пацієнтів із гострим бронхітом, гострим середнім отитом та іншими дихальними інфекціями застосування цефіксиму (дорослі – 400 мг/добу, діти – 8 мг/кг/добу протягом 7-10 днів) забезпечило надзвичайно високий відсоток клінічноговилікування: 98% дорослих і 98,7% дітей. Частота розвитку небажаних побічних реакцій на тлі прийому цефіксиму є низькою та становить 1,12% у дітей і 1,92% у дорослих. Цефіксим також широко досліджений у пацієнтів, у тому числі дитячого віку, зі стрептококовим фарингітом і тонзилітом.

Окрім респіраторних інфекцій, цефіксим застосовують як препарат емпіричного

вибору при лікуванні інфекційних процесів сечовивідних шляхів (уретриту, циститу, пієлонефриту). У французькому дослідженні за участю 68 пацієнтів із гострими пієлонефритами, циститами й іншими сечовими інфекціями відсоток клінічновилікуваних осіб становив 90,9 (Modai J., 1989).

Отже, Сорцеф («Алкалоїд Скоп'є», Македонія) є оптимальним лікарським засобом для стартової терапії інфекційних процесів дихальних шляхів і сечостатевої системи бактеріальної етіології. Ефективність і безпека цефіксиму підтверджена в багатьох клінічних дослідженнях за участю пацієнтів різного віку, в тому числі дітей. Важливою перевагою Сорцефу є пероральне застосування.

Підготувала Лариса Стрільчук



СОРЦЕФ®
ЦЕФІКСИМ
ВІРНИЙ ВИБІР

ПРОСТЕ
1 раз на добу
ДОЗУВАННЯ

СОРЦЕФ®

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

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: сефіксим;
Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспоринової 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 сечовивідних 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 і діти старші 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-Скоп'є.

Місцезаходження виробника та його адреси місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

