

Обґрунтованість та оптимізація антибіотикотерапії при інфекціях органів дихання у дітей: практичні рекомендації

За матеріалами Сідельниковських читань 2019 року

Під час XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвяченої 75-річчю кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, з доповіддю «Обґрунтованість та оптимізація антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей: практичні рекомендації» виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) Сергій Петрович Кривоустов.

— Антибіотики не лікують людину від інфекцій дихальних шляхів, спричинених вірусами. Але як оптимізувати їх використання при респіраторному захворюванні бактеріальної етіології? Цікавим є правило 4D за J. Joseph та K.A. Rodvold (2008): right Drug — оптимальний засіб, right Dose — правильна доза, De-escalation to pathogen-directed therapy — спрямованість терапії на пригнічення конкретного патогена, right Duration of therapy — оптимальна тривалість терапії (хоча воно пропонувалося авторами для нозокоміальної інфекції).

Оптимальний вибір антибіотика в амбулаторній практиці педіатра та сімейного лікаря передбачає обізнаність щодо чутливості до протимікробних препаратів основних збудників позалікарняних інфекцій респіраторного тракту: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Community Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Так, за сучасними даними, при інфекціях верхніх дихальних шляхів (синуситі, отиті), викликаних *Streptococcus pneumoniae*, рекомендують амоксицилін у високих дозах (рівень доказовості ІА), амоксицилін/клавуланат, цефдинір, цефподоксим, цефуроксим, кліндаміцин перорально, за показаннями — цефтріаксон внутрішньом'язово (J.D. Nelson, 2019). При цьому слід підкреслити, що цефіксим і цефтибутен менш активні проти пневмокока, особливо до пеніцилінрезистентних штамів.

За даними річного звіту European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) про спостереження за стійкістю до протимікробних препаратів у Європі за 2017 р., у різних країнах резистентність *Streptococcus pneumoniae* до пеніцилінів коливається від 0,2 до 45,5%, до макролідів — від 3,6 до 36,8%, причому у більшості країн нечутливість до макролідів спостерігається частіше.

Щодо безкапсульних штамів *Haemophilus influenzae*, які спричиняють інфекції верхніх дихальних шляхів, то слід виділяти β-лактамазонегативну та β-лактамазопозитивну гемофільну паличку. Так, при виявленні β-лактамазонегативної *Haemophilus influenzae* рекомендовані ампіцилін внутрішньовенно (ІА) та амоксицилін перорально (ІА). При інфекціях, зумовлених β-лактамазопозитивною *Haemophilus influenzae*, показані цефтріаксон внутрішньовенно або внутрішньом'язово (ІА), цефотаксим внутрішньовенно (ІА), амоксицилін/клавуланат (ІА), цефалоспорины II-III покоління перорально (ІА).

У цілому резистентність *Haemophilus influenzae* до амоксициліну/ампіциліну в деяких регіонах сягає 40%. Так, резистентність *Haemophilus influenzae* до цефалоспоринов III покоління не задокументована (J.D. Nelson, 2016). Тобто особливо важливо пам'ятати про β-лактамазопозитивні штами. У Red Book: 2018-2021 (Звіт комітету з інфекційних хвороб) автори підкреслюють, що 30-40% штамів *Haemophilus influenzae* продукують β-лактамазу (D.W. Kimberlin et al., 2018).

Роль *Haemophilus influenzae* (штами, що не типуються) при інфекціях верхніх дихальних шляхів важлива, вони викликають близько 50% випадків гострого середнього отиту, в тому числі повторного, а також близько 50% випадків синуситу (поширеність у хлопчиків у 2 рази перевищує таку у дівчаток, пік захворюваності — пізньої осені).

При інфекціях, що зумовлених *Moraxella catarrhalis*, використовують амоксицилін/клавуланат, цефуроксим, цефподоксим. 100% *Moraxella catarrhalis* продукують β-лактамазу та резистентні до амоксициліну (J.D. Nelson, 2016).

При інфекціях, спричинених CA-MRSA, використовують ванкоміцин або цефтаролін (ІІВ). Так, ванкоміцин (внутрішньовенно) активний проти 98% штамів CA-MRSA, лінезолід (внутрішньовенно, перорально) — проти 100% штамів, кліндаміцин (внутрішньовенно, перорально) — проти 70-90% штамів (J.D. Nelson, 2019).

До речі, цефалоспорины V покоління цефтаролін належить до проліків. У цілому клінічне використання антибіотиків-проліків є перспективним. До проліків — пероральних цефалоспоринов II покоління належить

цефуроксиму аксетил (наприклад, Цефутил®), III покоління — цефподоксиму проксетил (наприклад, Цефодокс). При надходженні у кишечник проліки не проявляють антибактеріальної активності. Тільки під час всмоктування, після відщеплення неактивної частки, відбувається активація антибіотика (наприклад, цефподоксиму проксетил в тонкій кишці деестерифікується, перетворюючись в активний метаболіт цефподоксим), і таким чином мінімізується ризик порушень з боку мікрофлори кишечника, ризик виникнення антибіотикасоційованої діареї.

При інфекційних хворобах застосовують емпіричну антибіотикотерапію (до отримання відомостей про збудника і його чутливість), що здійснюється з урахуванням найбільш імовірних збудників і передбачуваної їх чутливості, та патогенспрямовану антибіотикотерапію, яку призначають у разі відомого збудника і його сприйнятливості до антибіотиків. При респіраторних інфекціях зазвичай використовують емпіричний підхід. М.М. van der Eerden et al. (2005) довели, що стратегія емпіричного лікування негоспітальної пневмонії антибіотиками має порівнянну клінічну ефективність з патогенспрямованим підходом.

У разі фарингіту, спричиненого стрептококом групи А, рекомендують 10-денний курс перорального застосування амоксициліну або пеніциліну V. Відомий підхід, який передбачає одноразове внутрішньом'язове введення бензатинпеніциліну (ІІА). При алергії на цей препарат призначають макроліди або кліндаміцин. У метааналізі J.R. Casey та M.E. Pichichero (2007) показана ефективність використання цефалоспоринов. Важливо, що 5-денний курс лікування пероральними цефалоспориновими (цефдиніром, цефподоксимом) схвалений Food and Drug Administration.

Н. Munck et al. (2018) показали, що застосування цефподоксиму є ефективним для запобігання епізодам гострого тонзиліфарингіту та для елімінації стрептококів групи А з мигдаликів у пацієнтів з рекурентним гострим тонзиліфарингітом. Антибіотикотерапія фарингіту, зумовленого стрептококом групи А, вкрай важлива з огляду на профілактику гострої ревматичної лихоманки. Так, навіть коли лікування почато до 9-го дня після розвитку гострого стрептококового фарингіту, воно ефективне для запобігання ревматичній лихоманці (M.A. Gerber et al., 2005).

З метою емпіричної терапії при гострому середньому отиті використовують амоксицилін 90 мг/кг маси тіла на добу з клавуланатом або без нього. Випадки неефективності амоксициліну у невакцинованих проти пневмокока осіб переважно пояснюються β-лактамазопозитивними штамами *Haemophilus* або *Moraxella*. Майже 40% пневмококів резистентні до макролідів. При захворюванні, викликаному пеніцилінрезистентним пневмококом, високі дози амоксициліну більш дієві, ніж пероральне застосування цефалоспоринов. При β-лактамазопозитивних *Haemophilus* амоксицилін/клавуланат, цефдинір, цефподоксим, цефуроксим проявляють вищу ефективність, ніж амоксицилін (J.D. Nelson, 2019).

Рекомендації Товариства інфекціоністів Америки (IDSA) та Американської академії педіатрії (AAP) різняться щодо препарату першої лінії для емпіричної терапії гострого бактеріального синуситу. За даними AAP, амоксицилін залишається засобом першої лінії неускладненого синуситу, коли резистентність не підозрюється. Чутливість *Streptococcus pneumoniae* до цефдиніру, цефподоксиму та цефуроксиму становить 60-75%, *Haemophilus influenzae* — 85-100% (E.R. Wald et al., 2005). За даними IDSA, засобом першої лінії є амоксицилін/клавуланат. При алергії на бета-лактами, ризику антибіотикорезистентності, неефективності початкової терапії призначають кліндаміцин + цефіксим або цефподоксим.

Зараз все ширше використовують стратегію wait-and-see prescription, тобто відтермінованого призначення антибіотиків (Cochrane Database Syst Rev., G.K. Spurling et al., 2017). Ця стратегія, зокрема, при гострому середньому отиті, застосовувалася й раніше (D.M. Spiro et al., 2005), однак



С.П. Кривоустов

її актуальність зростає, в тому числі, що надзвичайно важливо, і задля зменшення антибіотикорезистентності.

При емпіричній терапії пневмонії доцільно враховувати регіональний рівень вакцинації проти пневмокока та регіональний рівень стійкості *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Так, амінопеніциліни рекомендовані для регіонів з високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю (у разі середньотяжкого, тяжкого перебігу — ампіцилін). Цефалоспорины рекомендовані для регіонів з низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю (при середньотяжкому, тяжкому перебігу — цефтріаксон або цефотаксим (ІА). Амоксицилін у високій дозі з режимом застосування 3 рази на добу використовують в амбулаторних хворих (рівень доказовості ІІВ). За припущення інфікування CA-MRSA застосовують ванкоміцин або цефтаролін.

При пневмонії, викликаній *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, може бути ефективним пероральне застосування амоксициліну/клавуланату, цефдиніру, цефіксиму, цефподоксиму, цефуроксиму (J.D. Nelson, 2019).

За припущення мікоплазмової етіології пневмонії, особливо у дітей шкільного віку, додають азитроміцин. D.J. Williams et al. (2017) показали, що емпірична комбінована терапія β-лактама + макролід не має переваги перед монотерапією β-лактамом у разі дітей, госпіталізованих з позалікарняною пневмонією.

Доцільно ширше використовувати схему ступінчатої антибіотикотерапії. До речі, вона була запропонована понад 40 років тому (J.D. Nelson, 1978). Сьогодні її використовують у стаціонарних хворих на пневмонію, як, наприклад, перехід від внутрішньовенного введення цефтріаксону на пероральний прийом цефподоксиму проксетилу (Цефодокс) або від внутрішньовенного введення цефуроксиму на пероральне застосування цефуроксиму аксетилу (Цефутил®).

Відомості щодо чутливості збудників до цефподоксиму різняться залежно від досліджень та регіонів. Наприклад, у Туреччині чутливість *Streptococcus pneumoniae* до цього антибіотика сягає 96,1% (згідно з EUCAST), *Haemophilus influenzae* — понад 95% (за CLSI) та 86,4% (згідно з EUCAST) за даними G. Soyletir та співавт. (2016).

Цефподоксим зазвичай використовують в амбулаторній практиці при синопульмонарних інфекціях і середньому отиті (J.D. Nelson, 2016; M.R. Schleiss, 2016). Важливо пам'ятати, що цефподоксиму проксетил високогідрофобний, а це призводить до повільного розчинення і низької біодоступності, отже необхідні спеціальні допоміжні речовини для поліпшення його розчинення. Тому в складі препарату Цефодокс є компоненти, які посилюють розчинність, підвищують біодоступність цефподоксиму проксетилу, — це, зокрема, гідроксипропілцелюлоза.

Таким чином, антимікробна терапія при інфекціях органів дихання у дітей має бути обґрунтованою й базуватися на сучасних даних доказової медицини. Емпіричну стартову антибіотикотерапію слід призначати з урахуванням міжнародних рекомендацій, доступних відомостей щодо чутливості/резистентності збудників та інформації щодо вакцинації дитини. Без сумніву, потрібні подальші регіональні дослідження антибіотикорезистентності провідних збудників респіраторних інфекцій з метою застосування цих даних у клінічній практиці педіатра та сімейного лікаря.

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір більшості
лікарів України⁴



¹ С.П. Кривогузов "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: сефродоксим; 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 (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 сахарозо-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 дозу 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 призначають 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 – еозинofilія; 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 сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомированість, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), 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