

# Антибіотикотерапія інфекцій дихальних шляхів у дітей: усвідомлений вибір

**Зростання стійкості патогенних бактерій до антибактеріальних препаратів (АБП) є частотою темою дискусій у рамках лікарських конференцій і в провідних експертних центрах, на рівні урядів практично усіх країн світу та на сторінках популярних ЗМІ... Проблема без кордонів – так її називають експерти.**



На жаль, суттєвий «внесок» на користь перемоги мікроорганізмів у їх протистоянні з людством робимо ми самі: лікарі – невинуватим використанням АБП при інфекціях дихальних шляхів (ІДШ) вірусної етіології, хворі або їх батьки – «призначенням» цих засобів на власний розсуд. Якої ж тактики щодо застосування АБП слід дотримуватися лікарю первинної ланки, коли йдеться про здоров'я маленьких пацієнтів? За яких умов застосування цієї групи препаратів – обов'язкова терапевтична опція? Ці та інші питання, що стосуються антибіотикотерапії інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, ми порушили у бесіді з відомим фахівцем – доктором медичних наук, професором кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ) Сергієм Петровичем Кривоустовим.

**Сергію Петровичу, як Ви оцінюєте сучасну ситуацію щодо раціональності використання АБП у лікуванні дітей із респіраторними інфекціями? Чи можна вважати її прийнятною?**

– Звісно, це вкрай актуальне питання. Зазначена ситуація потребує суттєвого покращення шляхом відповідального ставлення до зазначеної проблеми та впровадження відповідних стратегій, причому в усьому світі. Цілком законотворчо, що Всесвітній тиждень раціонального використання антибіотиків, який проходив 16-22 листопада 2015 р., був присвячений темі «Антибіотики: застосовувати відповідально».

За даними ВООЗ (2015), у 43% країн Європейського регіону протимікробні препарати можна придбати без рецепта. Не в усіх державах розроблені та імplementовані в практику стандартні рекомендації з раціональної антибіотикотерапії для медичних працівників. S. Yox, L. Scudder (2014) зазначають: 95% фахівців охорони здоров'я погоджуються з тим, що призначають антибіотики, навіть коли не впевнені в їх необхідності.

На жаль, нерідко в амбулаторній практиці провести швидко диференційну діагностику між вірусною і бактеріальною інфекцією вкрай складно.

**Як відомо, лікування ІДШ у деяких випадках не вимагає використання антибіотиків або передбачає вичікувальну тактику щодо їх застосування. Водночас у певних ситуаціях – зокрема, коли сімейний лікар або педіатр вважає, що ІДШ у дитини має бактеріальну етіологію, – слід негайно призначити АБП. На чому має базуватися вибір АБП в конкретному клінічному випадку?**

– Слід пам'ятати: антибіотик буде ефективним лише за умови, що патоген є чутливим до його дії. Ключ до вибору емпіричної антибіотикотерапії полягає в тому, що в більшості випадків ІДШ можна передбачити їх етіологію (найвірогідніших збудників). Наприклад, при гострому бактеріальному риносинуситі лікарю слід думати насамперед про *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* та використовувати АБП із відповідним спектром активності.

В амбулаторній педіатрії широко використовують пеніциліни, цефалоспорины та макроліди. Перше питання, на яке клініцист повинен дати чітку відповідь, – який антибіотик є дієвим щодо найімовірніших мікроорганізмів і, навпаки, на які збудники його вплив не поширюється?

І зарубіжними, і вітчизняними фахівцями широко застосовуються такі β-лактамі АБП, як цефалоспорины. Швидко й легко запам'ятати обмеження, пов'язані зі спектром їх дії, дозволяє так зване правило LAME. Цефалоспорины не впливають на:

- *Listeria spp.*;
- Atypical bacteria (атипові мікроорганізми: мікоплазми, хламідії та ін.);
- MRSA (метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus*; на вказані штами збудника діють лише цефалоспорины V покоління, що призначені для дорослих пацієнтів);
- *Enterococcus spp.*

**Давайте спробуємо екстраполювати теоретичні підходи щодо протимікробного лікування бактеріальних ІДШ на реальну клінічну практику. Досить часто таку етіологію може мати гострий середній отит (ГСО). Разом із тим існують дані численних клінічних досліджень щодо високої частоти самоодужання при ГСО. Якою є Ваша думка щодо доцільності призначення АБП хворим із цією патологією?**

– Мені складно робити висновки щодо частоти самоодужання; вважаю, що це прерогатива оториноларинголога. З доступних у літературі публікацій відомо, що спонтанне одужання спостерігається в 90% випадків при ГСО, викликаних *M. catarrhalis*, та в 50% пацієнтів, у яких збудником захворювання є *H. influenzae*, тоді як серед хворих на ГСО, зумовлений *S. pneumoniae*, відповідний показник становить лише 10%.

Під час вибору терапевтичних стратегій при ГСО та їх реалізації необхідно враховувати, що в останні роки завдяки широкому впровадженню в багатьох країнах світу програм імунопрофілактики проти *S. pneumoniae* етіологічна структура даної патології суттєво змінилася, зокрема збільшилася питома вага *H. influenzae*, з якою асоціюється переважна більшість рекурентних випадків ГСО.

Щодо вибору АБП, насамперед, розглядають пероральні β-лактамі. Згідно із сучасними рекомендаціями The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, за умови відсутності в анамнезі хворого даних про проведення антибіотикотерапії протягом попереднього місяця як можливий варіант лікування розглядають амоксицилін, а коли з моменту отримання дитиною АБП минуло менше місяця, перевагу слід надати захищеним амінопеніцилінам, цефуроксиму аксетилу, цефподоксиму проксетилу. За наявності станів, які унеможливають пероральне введення цих засобів, використовують цефтріаксон.

Хочу сфокусувати увагу колег на результатах Кокранівського огляду, виконаного R.P. Venekamp та співавт. у 2015 р., які підкреслюють важливу роль АБП у лікуванні ГСО у дітей віком до 2 років, за наявності білатерального отиту, отореї.

**Як вже зазначалося, актуальною є проблема використання АБП при гострому риносинуситі. Опишіть, будь ласка, можливі шляхи оптимізації цього виду фармакотерапії.**

– Ключовим є наступний коментар: АБП використовують лише при гострому бактеріальному риносинуситі. У цьому випадку їх застосування має високий рівень доказів (Ia, A).

Сучасні підходи до термінології риносинуситу, діагностики та принципів його лікування регламентують EPOS2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) та Уніфікований клінічний протокол з лікування гострого риносинуситу, затверджений МОЗ України 11.02.2016 р. Саме на алгоритми, наведені в перерахованих документах, варто орієнтуватися лікарю первинної ланки.

Високу актуальність в етіологічній структурі гострого бактеріального риносинуситу зберігають *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Настанови The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy передбачають застосування як препарату вибору амоксициліну або амоксициліну/клавуланату в осіб із відсутністю алергії на пеніциліни. У разі алергії на пеніциліни (за винятком анафілактичних реакцій) рекомендується цефалоспорин III генерації цефподоксиму проксетил; за наявності анафілаксії доцільним визнано призначення кліндаміцину.

Етіологічна роль грамнегативних збудників змушує лікарів частіше надавати перевагу призначенню АБП цефалоспоринового ряду, у тому числі в схемах ступінчастої антибіотикотерапії.

**У практиці лікаря первинної ланки поширені ситуації, коли пацієнт має явища фарингіту, тонзилофарингіту. Без сумніву, за неможливості виконання швидкого стрептококового тесту диференційна діагностика вірусної та бактеріальної етіології захворювання ґрунтується на клінічних підходах і використанні різноманітних діагностичних інструментів, наприклад шкали McIsaac. Якою є їх діагностична цінність? Чи можливі «підводні» камені?**

– Погоджуюсь із наведеними тезисами, проте хочу нагадати читачам, що за шкалою McIsaac оцінка в 0 балів не гарантує відсутність у пацієнта стрептококової інфекції, а у випадку суми балів >4 ризик бактеріальної етіології не перевищує 53% (Поляков Д.П., 2013). Швидкий стрептококовий тест має чутливість на рівні 93%, а його специфічність сягає 88% (Boggs W., 2014).

**Аналізуючи нюанси етіологічного профілю фарингіту, тонзилофарингіту бактеріальної етіології, не можна обійти увагою домінуюче значення β-гемолітичного стрептокока групи А (БГСА; *S. pyogenes*). Якими є підходи до лікування зазначеної патології у дітей на сучасному етапі?**

– Препаратами вибору для стартової терапії гострого стрептококового тонзилофарингіту залишаються пероральні пеніциліни, що призначаються курсом 10 днів із метою ерадикації збудника і профілактики ускладнень. З позиції комплаєнсу лікар має пам'ятати про можливість використання при цьому цефподоксиму проксетилу протягом 5 днів. У Кокранівському огляді M.L. van Driel та співавт. (2013) не було продемонстровано відмінностей між пеніцилінами і цефалоспорином за параметром впливу на динаміку клінічних симптомів цього захворювання. У разі алергії на пеніциліни рекомендують призначати макроліди або кліндаміцин.

**Ми проаналізували стратегії ведення пацієнтів із ГСО, бактеріальним риносинуситом та стрептоковим тонзилофарингітом, що класифікуються як патологія верхніх дихальних шляхів. Чи існують суттєві розбіжності при застосуванні АБП для лікування дітей із ІДШ, що уражають нижні відділи?**

– Одна ремарка щодо термінології «інфекції верхніх дихальних шляхів» та «інфекції нижніх дихальних шляхів»: раніше традиційно вважали, що межею між вказаними відділами респіраторної системи є гортань. Нині відповідно до класифікації, прийнятої зарубіжними експертами, як умовну межу між верхніми і нижніми дихальними шляхами розглядають 5-6-е кільця трахеї.

Можна навести приклад використання АБП при пневмонії у дітей. Запровадження у світі вакцинації проти *S. pneumoniae* і *H. influenzae* типу V забезпечило значне зменшення рівнів захворюваності на бактеріальну пневмонію. Обирати терапевтичну тактику слід із урахуванням статусу імунізації. В лікуванні повністю імунізованих дітей при позалікарняній пневмонії розглядають амінопеніциліни. В інших випадках доцільно починати антибіотикотерапію з цефалоспоринів: при неважкому перебігу хвороби – з перорального прийому цефподоксиму проксетилу, у разі важкого перебігу – із введення цефтріаксону або цефотаксому парентерально. За наявності відповідних показань останні поєднують із макролідами.

У деяких ситуаціях рекомендується використання карбапенемів, ванкомицину тощо. Широко використовують схеми ступінчастої терапії (step-down therapy): перехід із внутрішньовенного введення цефалоспорины III покоління (цефтріаксону або цефотаксому) на пероральний цефалоспорин III покоління (цефподоксиму проксетил).

**Ви акцентували увагу на пероральних цефалоспоринових, зокрема згадували цефподоксиму проксетил. Будь ласка, зупиніться більш детально на досвіді його використання у вітчизняній педіатрії загалом та у власній практиці зокрема.**

– На сьогодні українські фахівці мають вже 10-річний досвід використання в педіатричній практиці препарату Цефодокс (цефподоксиму проксетил) – перорального цефалоспорины III покоління.

Цефодокс продемонстрував високу ефективність та хороший профіль безпеки в лікуванні ІДШ, як верхніх, так і нижніх. Доведено його значення в лікуванні такої ЛОР-патології, як бактеріальний тонзилофарингіт, ГСО, гострий бактеріальний риносинусит. Показовим є дослідження ЦЕФ-ПРОСТО, яке підтвердило високу ефективність і хорошу переносимість препарату в лікуванні пневмонії у дітей.

Варто зазначити, що Цефодокс створений за технологією проліків: цефподоксиму проксетил у тонкому кишечнику деестерифікується, перетворюючись на активний метаболіт цефподоксим; таким чином мінімізуються ризик порушень з боку нормальної мікрофлори кишечника та вірогідність розвитку антибіотикасоційованої діареї.

Підготувала Ольга Радучич

39

Cefpodoxime Proxetil

# Цефодокс

Дружній,  
завдяки технології Prodrug\*



\* Проліки

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефподоксиме; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 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 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , <1/10), нечасто ( $\geq 1/1000$ , <1/100), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ , <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 – еозинфілія; 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, макулозні 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, 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. P.n.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02