

Антибіотикотерапія в сучасних умовах: ефективність, безпечність, запобігання розвитку антибіотикорезистентності, застосування в умовах COVID-19

14-15 листопада в онлайн-форматі відбувся III Міжнародний конгрес «Рациональне використання антибіотиків (АБ) у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP» під час Всесвітнього тижня правильного застосування АБ, де обговорювалася проблема зниження ефективності АБ і пошуку нових підходів у боротьбі з АБ-резистентністю.



У своїй доповіді **головний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович**

Дубров відповів на такі запитання: кому, як і коли слід призначати АБ при коронавірусній хворобі (COVID-19)?

Наразі лікування хворих з COVID-19 регламентується наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 2438 від 27.10.2020 р. і наказом МОЗ України № 2583 від 11.11.2020 р.; ці редакції документів описують необхідний обсяг проведення досліджень та надання медичної допомоги. Поточна версія в найближчому майбутньому також оновлюватиметься, оскільки у світі проводиться близько 2000 клінічних досліджень, дані яких намагаються якомога швидше впроваджувати в клінічну практику.

Відповідно до діючих документів амбулаторно (в домашніх умовах) рекомендовано лікувати пацієнтів з легкою формою захворювання, що не належать до груп ризику ускладнень COVID-19. На амбулаторне лікування слід також переводити хворих, котрі одужують і не потребують цілодобового нагляду. Рішення приймає сімейний лікар після клінічної оцінки стану пацієнта й оцінки безпеки домашнього середовища хворого (шляхом поставлення відповідних запитань). При лікуванні пацієнтів з легким перебігом захворювання необхідно послуговуватися рекомендаціями для ведення саме таких хворих. Для ілюстрації цієї тези професор С.О. Дубров навів клінічний випадок жінки 1981 року народження з легким перебігом хвороби (сатурація крові киснем 97-98% при диханні атмосферним повітрям, прокальцитонін <0,05 нг/мл, С-реактивний білок (кількісний) <4 мг/л, лейкоцити $5,50 \times 10^9$ /л, лімфоцити 25,8%). Призначення лікаря одного із приватних закладів м. Києва включали цефіксим 400 мг 1 таблетка 1 р/добу (10 днів), азитроміцин 500 мг 1 р/добу (6 днів), ібупрофен 200 мг 2 р/добу (10 днів), препарат для лікування кашлю (комплекс амброксолу, кетотифену, кореня солодки та теоброміну) 1 таблетка 3 р/добу (10 днів), сератіопептидазу 1 таблетка 3 р/добу (10 днів), лоратадин 1 таблетка 1 р/добу (10 днів), гомеопатичний препарат антитіл до людського інтерферону 1 таблетка 3 р/добу (21 день), флуконазол 50 мг 2 р/добу (10 днів), кетотифен ½ таблетки 1 р/добу (10 днів). Слід зауважити, що діагноз був таким: «Негоспітальна нижньостаткова двобічна вірусна пневмонія». Ці призначення суперечать протоколу, в якому зазначено, що протимікробні засоби при коронавірусній хворобі протипоказані й призначаються винятково за наявності лабораторно підтвердженої бактеріальної інфекції або за обґрунтованої підозри на неї. Водночас у рекомендаціях зазначено, що не слід використовувати глюкокортикоїди в пацієнтів з COVID-19, які не потребують кисневої підтримки.

Показання до госпіталізації пацієнтів з COVID-19 включають підозру на коронавірусну хворобу чи підтверджену коронавірусну хворобу в поєднанні зі щонайменше однією з таких ознак, як частота дихання <10 або >30/хв, сатурація крові киснем $\leq 92\%$, порушення свідомості (все за шкалою AVPU, крім А), середньотяжкий перебіг захворювання в поєднанні із супутньою патологією (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, декомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжкі хронічні хвороби дихальної та серцево-судинної систем, ниркова недостатність) у стадії декомпенсації. Слід зауважити, що найінформативнішим методом визначення стану пацієнта є пульсоксиметрія (не комп'ютерна томографія або будь-які лабораторні дослідження).

Що стосується лікування, то для більшості хворих з дихальною недостатністю основним засобом є оксигенотерапія, яка проводиться починаючи з 5 л/хв. Цільовими показниками сатурації крові киснем для невагітних, дорослих чоловіків і дітей без екстрених ознак є $\geq 90\%$, для вагітних – $\geq 92-95\%$. Хворим з ознаками сепсису слід вводити АБ протягом 1 год після встановлення факту сепсису з подальшою корекцією. Інфузійну терапію слід проводити за рестриктивною стратегією та бути обережними при внутрішньовенному введенні рідин пацієнтам без ознак шоків.

Оскільки протимікробні препарати не діють на вірус, АБ-терапію слід призначати лише за наявності підтвердженої бактерійної коінфекції (бактерійна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Критеріями підтвердження бактерійного процесу є лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво та підвищений рівень прокальцитоніну. Останній аналіз може здаватися дорогим, однак його вартість менша, ніж вартість курсу лікування АБ, який може виявитися зайвим, отже, визначення прокальцитоніну є фармакоекономічно доцільним. Загалом бактерійна коінфекція спостерігається менше ніж у 10% пацієнтів з COVID-19, а АБ призначаються значно більшій кількості хворих. У пацієнтів відділень інтенсивної терапії ймовірність бактерійної коінфекції є дещо вищою, ніж у хворих інших відділень, а в більшості амбулаторних пацієнтів призначення АБ є абсолютно недоцільним.

Критеріями тяжкого перебігу COVID-19 є наявність щонайменше однієї з наведених ознак: частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі) або ≥ 40 /хв (діти до 5 років), насичення крові киснем $\leq 92\%$, співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, інфільтрація >50% легеневого поля. Лікування в такому разі має передбачати оптимальну підтримувальну терапію в умовах лікарні, кисневу підтримку, введення системних кортикостероїдів перорально чи внутрішньовенно (дексаметазон 6 мг/добу чи гідрокортизон 50 мг 3 р/добу або метилпреднізолон 8 мг 1 р/6 год чи 16 мг кожні 12 год) та низькомолекулярних гепаринів (за відсутності протипоказань). Незалежно від наявності цукрового діабету необхідно ретельно контролювати рівень глюкози. За умови приєднання бактерійної флори слід ретельно розглянути призначення антибактерійних або протигрибкових препаратів відповідно до локальної епідеміології.

За підозри чи підтвердженої коронавірусної інфекції середньотяжкого перебігу не слід призначати АБ без підозри на бактерійну інфекцію. Якщо ж перебіг тяжкий, АБ призначають емпірично на підставі клінічного діагнозу, епідеміологічних даних і регіональних / місцевих даних щодо АБ-резистентності. Пацієнтам у тяжкому стані потрібно розпочинати емпіричну АБ-терапію з урахуванням усіх можливих збудників якомога швидше (за можливості впродовж 1 год після встановлення діагнозу сепсису та протягом 4 год після встановлення діагнозу пневмонії). При встановленні діагнозу вторинної пневмонії слід звертати увагу на погіршення загального стану, лихоманку, появу гнійної мокроты. З лабораторних показників найінформативнішим є рівень прокальцитоніну крові; якщо він нормальний, показання до АБ-терапії зазвичай відсутні. Протимікробну терапію необхідно коригувати на основі результатів мікробіологічних досліджень і клініко-лабораторних даних. Ефективність протимікробної терапії потрібно оцінювати щодня, щоб вчасно прийняти рішення про деескалацію. Варто регулярно переглядати можливість переходу із внутрішньовенного на пероральний шлях введення та забезпечувати прицільне лікування на основі результатів мікробіологічного аналізу.

За легкого перебігу позалікарняної бактерійної пневмонії слід надавати перевагу монотерапії захищеними пеніцилінами (амоксиклілін/клавуланат – Амоксил-К, корпорація «Артеріум»; ампіцилін/сульбактам) або макролідами азитроміцином (Азимед, корпорація «Артеріум») чи кларитроміцином, або цефалоспорином II покоління (цефуроксим). Середньотяжкий перебіг передбачає комбіноване призначення амоксикліліну/клавуланату (Амоксил-К) з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або комбіноване призначення цефалоспоринов II-III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим (Цефтам, корпорація «Артеріум»), цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином. У разі алергії на β -лактами призначаються респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум, корпорація «Артеріум»; моксифлоксацин). За тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії доцільно призначати цефалоспоринов III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим – Цефтам, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) у поєднанні з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум або моксифлоксацин) як монотерапію чи в комбінації із цефалоспорином III покоління. За потреби слід розглянути застосування захищених цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам – Гепацеф комбі, корпорація «Артеріум»; цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам).

У разі розвитку нозокоміальних пневмоній тактика дещо відрізняється. При ранніх нозокоміальних бактерійних пневмоніях (розвиток до 5-го дня з моменту госпіталізації) призначаються цефалоспоринов III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим – Цефтам, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) у поєднанні з азитроміцином

(Азимед) чи кларитроміцином або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації із цефалоспорином III покоління. При пізніх нозокоміальних пневмоніях необхідно оцінювати епідемічну ситуацію у відділенні та результати бактеріоскопічного дослідження. Зазвичай призначаються цефалоспоринов III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим – Цефтам, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) у поєднанні з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації із цефалоспорином III покоління. За потреби слід розглянути застосування захищених цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам – Гепацеф комбі), цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам). За наявності полірезистентної флори необхідно застосовувати 2 або 3 АБ, карбапенеми (меропенем – Мепенем, корпорація «Артеріум») або тайгециклін, особливо за тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення у відділенні грампозитивної полірезистентної мікрофлори варто надати перевагу ванкоміцину чи лінезоліду. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії у хворих з тяжким перебігом хвороби (за рідкісними винятками). Не варто емпірично призначати коломіцин і внутрішньовенний фосфоміцин, хоча іноді доповідач зустрічав такі призначення на первинній ланці медичної допомоги для амбулаторних пацієнтів. Необхідно регулярно оцінювати можливість зменшення інтенсивності АБ-терапії, зокрема перехід на препарати вузького спектра дії та пероральний прийом.

Проведення АБ-профілактики в хворих з COVID-19 є необґрунтованим. Винятками можуть бути особи з тяжкими супутніми захворюваннями (декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія й імунодефіцит), а також пацієнти, що перебувають на штучній вентиляції легень.



Доповідь завідувача кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора Ігоря Геннадійовича Березнякова була присвячена застосуванню АБ-терапії з акцентом

на цефдінір (3-Дінір, корпорація «Артеріум»). Цефдінір належить до пероральних цефалоспоринов III покоління і випускається у двох лікарських формах: капсули (для лікування дорослих) і суспензії (для педіатричної практики). Показаннями до застосування є інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзиліфарингіт, середній отит, загострення хронічного обструктивного захворювання легень, пневмонія), неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин. Цефдініру властива висока ефективність стосовно основних респіраторних патогенів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Активність цефдініру щодо піогенних стрептококів, мораксел і метицилінчутливих золотистих стафілококів перевищує показники інших пероральних цефалоспоринов II-III поколінь (Craig W.A., Andes D.R., 2015).

Метааналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень (n=2751) виявив, що цефдінір забезпечує клінічне вилікування в 94% пацієнтів, а мікробіологічну ерадикацію – в 92% хворих зі стрептококовим тонзилофарингітом. Для феноксиметилпеніциліну ці показники були достовірно нижчими – 83 та 77% відповідно (Brook I., 2005).

Нещодавнє визначення чутливості 78 вітчизняних штамів пневмококів і 99 вітчизняних штамів гемофільних паличок, проведене цього ж D. Togumkuneу та співавт., показало, що до цефдініру зберігається досить висока чутливість (83,3 та 100% відповідно).

Деякі пероральні цефалоспорины III покоління для покращення біодоступності за рахунок підвищення абсорбції випускаються у формі складних ефірів (цефутоксим аксетил, цефдиторен півоксил, цефподоксим проксетил), однак їм властиві гіркий смак і гірша переносимість (Low D.E., 2000). Для цефдініру ця проблема відсутня.

Загалом клінічне застосування пероральних цефалоспоринов III покоління, зокрема цефдініру, включає їх використання як АБ, альтернативних препаратів вибору, у хворих з тяжкими захворюваннями печінки, в осіб з анамнезом алергічних реакцій на пеніцилін і для завершення стартової парентеральної АБ-терапії.

Ефективність цефдініру доповідач проілюстрував на прикладі гострого середнього отиту. Кокранівський огляд 2015 р., проведений R.P. Venekamp і співавт., виявив, що в першу добу після призначення АБ різниця із плацебо була неістотною, однак через 2-3 дні, через 4-7 і через 10-12 днів спостерігається достовірна перевага АБ-терапії. Крім того, призначення АБ супроводжується двократним зменшенням частоти контралатерального отиту та більше ніж двократним зменшенням частоти перфорації барабанної перетинки.

Висока популярність цефдініру в американських лікарів обґрунтована його ефективністю та безпечністю, а також нечастим розвитком АБ-асоційованої діареї. Метааналіз 88 рандомізованих контрольованих досліджень, випробувань з перехресним дизайном і когортних досліджень з'ясував, що на тлі застосування цефдініру діарея розвивалася в 13% дітей з гострим середнім отитом (для плацебо цей показник становив 6,9%) (Hum S.W. et al., 2019). Якщо призначаються не тривалі курси АБ-терапії (до 7 днів), імовірність діареї на тлі цефдініру є ще нижчою і складає приблизно 7,7% (Venekamp R.P. et al., 2015).

S.L. Block і співавт. (2004) порівняли лікування дітей віком від 6 міс до 6 років з нерезфрактерним гострим середнім отитом за допомогою цефдініру (14 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 5 днів) й амоксициліну/клавуланату (45/6,4 мг/кг/добу в 3 прийоми упродовж 10 днів). Клінічна ефективність цих двох режимів лікування в загальній групі не відрізнялася, однак при аналізі підгрупи прищеплених дітей клінічна ефективність цефдініру становила 92%, амоксициліну/клавуланату – 77%. Безумовно, має значення тривалість лікування; при її визначенні доцільно послуговуватися рекомендаціями Американської академії педіатрів, яка радить призначати АБ-терапію на 7 днів дітям віком 3-5 років з нетяжким гострим середнім отитом, на 5 днів – дітям віком ≥6 років з нетяжким гострим середнім отитом і на 10 днів – дітям віком до 2 років, а також дітям з тяжким перебігом отиту (Lieberthal A.S. et al., 2013).

Італійські автори вказують на необхідність лікування АБ тривалістю 10 днів у дітей із факторами ризику несприятливої еволюції гострого середнього отиту (вік до 2 років та/або спонтанна оторея) чи впродовж 5 днів у дітей без таких факторів (Marchisio P. et al., 2019). Слід зауважити, що популярний в Америці цефдінір в Європі майже не застосовується, тому останні рекомендації стосуються амоксициліну/клавуланату.

Як уже було зазначено, цефдінір доцільно застосовувати при тяжких захворюваннях печінки. В таких випадках протипоказані такі АБ, як азитроміцин, амоксицилін/клавуланат, доксициклін, кларитроміцин, метронідазол, моксифлоксацин, рифампіцин, цефотаксим. У менших дозах можна застосовувати кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол,

тинідазол, хлорамфенікол, цефтріаксон й еритроміцин. Цефдінір можна без побоювань застосовувати в пацієнтів із бактеріальними інфекціями та супутніми захворюваннями печінки.

Що стосується алергічних реакцій та переносимості препарату, то доповідач зауважив, що переносимість цефалоспоринов визначається передусім R1-бічним ланцюгом, тому підвищена чутливість до одного із цефалоспоринов не означає підвищеної чутливості до всього цього класу АБ. У цефдініру відсутні будь-які спільні бічні ланцюги з іншими цефалоспоринами, що є підґрунтям відсутніх реакцій перехресної чутливості в цього препарату.

Ще одне вагоме поле застосування цефдініру – як складова ступінчастої АБ-терапії. За визначенням, ступінчаста АБ-терапія – двоступінчасте застосування антиінфекційних препаратів з переходом з парентерального на парентеральний (зазвичай пероральний) шлях введення в найтисліші терміни із врахуванням стану пацієнта. Існує кілька варіантів ступінчастої терапії: послідовна (sequential therapy; перехід з парентерального введення левофлоксацину

на пероральне); зміна препарату (switch therapy; перехід з парентерального цефтріаксону на пероральний цефдінір); низхідна терапія (step-down therapy; перехід з парентерального цефтріаксону на пероральний амоксицилін / клавуланат). Відповідно до даних клінічних досліджень, цефдінір є ефективним компонентом ступінчастої терапії, оскільки його застосування має високий відсоток клінічного успіху (Lojanapawat B. et al., 2019; Mazuski J. et al., 2017).

Цефдініру властива хороша переносимість. Найчастішим побічним ефектом його

застосування є діарея, однак, як уже зазначалося, порівняно з іншими АБ це явище спостерігається рідше. Серед дітей діарея з'являється у 8%, серед дорослих – в 15%. Іншими нечастими побічними явищами в дітей є висип (3%) та блювання (1%), в дорослих – нудота (3%), головний біль (2%) (Pery C.M., Scott L.G., 2004).

Додаткова перевага цефдініру – смакова привабливість, що може мати велике значення в педіатрії.

Таким чином, цефдінір має низку переваг і може використовуватись:

- як антибіотик, альтернативний препаратів вибору;
- у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки;
- у хворих з анамнестичними вказівками щодо алергії на пеніцилін;
- для завершення стартової парентеральної антибактеріальної терапії.

Отже, завдяки появі на ринку України перорального цефалоспорины III покоління цефдініру (препарату 3-Дінір від корпорації «Артеріум»), з'явилися нові можливості ефективної та безпечної антибіотикотерапії.

Підготувала Лариса Стрільчук

3



3-ДІНІР (cefdinir): 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибактеріальні засоби. Цефалоспорины третього покоління.

Цефдінір. Код АТХ J01D D15.

Показання. Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. Загальна добова доза для всіх інфекцій становить 600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів настільки ж ефективне, як і дозування 2 рази на добу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.11.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей

ARTERIUM