

Лікування гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів: оптимальна терапевтична стратегія, заснована на підходах методології Delphi

Показники захворюваності та смертності від інфекцій нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) залишаються високими в усьому світі. Емпірична терапія, яка використовується в переважній більшості випадків при ІНДШ, може виявитися неефективною в разі вибору препарату на основі спектра його дії, а не фармакологічних властивостей і профілю резистентності. А це підвищує прямі та непрямі витрати на здоров'я. Саме ця проблема стала основою прийняття консенсусу за методом Delphi в групі із 70 пульмонологів, яку координував науковий комітет із 9 експертів в області респіраторних захворювань. Були прийняті загальні положення щодо діагностики й лікування ІНДШ, зокрема ролі цефалоспоринів в якості першої лінії терапії.

Негоспітальна пневмонія (НП) і гострі загострення хронічного бронхіту (ГЗХБ) стають причиною високої захворюваності та смертності в усьому світі, значуще перевищуючи показники інших поширених патологічних станів, а також таких тяжких захворювань, як ВІЛ, злоякісні пухлини, цукровий діабет та ін. Частка бактеріальної інфекції серед усіх етіологічних факторів ІНДШ складає 80-90%: збудником НП найчастіше виявляється *Streptococcus pneumoniae*, тоді як ГЗХБ — *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, тому антибіотики (АБ) — це основна група препаратів у лікуванні респіраторних інфекцій. В якості емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ) клініцисти зазвичай віддають перевагу найкращому доступному на ринку препарату з широким спектром дії, без урахування фармакологічних особливостей молекули і профілю резистентності патогена. Такий підхід нерідко підвищує ризик терапевтичної невдачі та зростання антибіотикорезистентності (АБР) респіраторних патогенів. Неефективне лікування після неправильного вибору антибіотика (і/або його дозування і схеми прийому) може спричинити погіршення стану пацієнта і призвести до госпіталізації, на яку припадає велика частина загальних витрат.

Як уже було зазначено, основою згаданого консенсусу стали найбільш дискусійні питання відносно діагностики й лікування ІНДШ, зокрема ролі пероральної АБТ НП і ГЗХБ для отримання максимального терапевтичного ефекту з мінімальним ризиком розвитку стійкості до АБ згідно з рекомендаціями найбільш авторитетних національних і міжнародних організацій охорони здоров'я.

Методологія консенсусу

Для прийняття консенсусу був використаний метод Delphi — інтерактивне прогнозування, засноване на оцінках групи експертів, які можуть висловлюватися як при особистому спілкуванні, так і заочно. Процес тривав 8 місяців. В якості експертів були обрані 9 фахівців у лікуванні хворих із НП і ГЗХБ. У робочу групу MASTER увійшли 70 пульмонологів із різних клінік Італії. Для прийняття консенсусного рішення було відібрано 39 питань, об'єднаних у 4 групи:

- Проблеми етіології та АБР при виборі АБ.
- Фармакологічні аспекти призначення АБ.
- Клінічні особливості ведення пацієнтів із НП, ГЗХБ, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).
- Фармакоеконімічні аспекти призначення АБ.

Відбулося 2 раунди оцінки думки фахівців із кожного пункту і фінальна зустріч робочої групи та експертів для обговорення і складання документа.

Після фінального голосування був досягнутий позитивний консенсус із 38 з 39 пунктів до рівня згоди в діапазоні від 71 до 100%.

Проблеми етіології та АБР у процесі призначення АБТ

Етіологічна діагностика ІНДШ досі залишається складною і в переважній більшості

випадків признається емпірично. Чутливість різних штамів бактерій мінлива і має географічні відмінності, а інформація про це не завжди доступна, що зумовлює ризики терапевтичних невдач у межах 8-21%, особливо в пацієнтів із повторними епізодами захворювання або які недавно отримували АБТ з іншого приводу.

Етіологічна структура збудників ІНДШ практично не змінилася за останні роки — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, як і раніше, продовжують залишатися основними потенційними збудниками. У деяких випадках доводиться стикатися з вірусно-бактеріальними інфекціями, дуже рідко виявляється *Staphylococcus aureus* (MRSA) — причина розвитку тяжкої НП. *Pseudomonas aeruginosa* (Гр «-») нозокоміальний збудник із множинною лікарською стійкістю частіше виділяють у тяжких пацієнтів із тривалою історією госпіталізації. Тому консенсусна група дійшла єдиного висновку: слід уникати використання АБ в емпіричній терапії, оскільки відсоток їхньої резистентності перевищує порогове значення 10-20%. Крім цього, незахищені бета-лактами (амоксцилін), тетрациклін, триметоприм/сульфаметоксазол і макроліди ніколи не мають бути використані в емпіричній терапії через постійно зростаючу останніми роками резистентність основних збудників ІНДШ до цих препаратів (40-50% в еритромицину).

Не вдалося отримати єдиної думки щодо необхідності посіву крові в пацієнтів із НП незалежно від ступеня тяжкості, що пов'язано із суперечливими рекомендаціями різних міжнародних медичних співтовариств.

Стосовно ж використання цефалоспоринів у пацієнтів з ІНДШ робоча група була єдиною у своєму висновку — це кращий вибір. Але, незважаючи на те що це препарати з широким спектром дії, доведеною ефективністю і сприятливим профілем безпеки, між ними є помітні відмінності. Усі цефалоспорини однаково активні щодо Гр «-» бактерій (*Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*), тоді як Гр «+» бактерії (*Streptococcus pneumoniae*) по-різному відповідають на терапію препаратами II і III покоління, що пояснюється відмінностями в їхній фармакокінетиці (ФК) і фармакодинаміці (ФД). Цефалоспорини III покоління продемонстрували високу ефективність щодо всіх сприйнятливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*. У комбінації з фторхінолонами показали сильну протимікробну дію проти всіх штамів *Haemophilus influenzae* незалежно від їхньої стійкості до ампіциліну, у тому числі штамів BLNAR і BLPACR.

Фармакологічні аспекти призначення АБ

Досягти ефективного контролю над захворюванням можливо тільки знаючи ФК/ФД обраного антибіотика для забезпечення мікробіологічної та клінічної ефективності, а також щоб уникнути розвитку резистентності. Знання ФК і ФД дає можливість підтримувати концентрацію препарату в сироватці вище мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) для даного патогена, а також досягати

пікової концентрації в плазмі (C_{max}) і MIC (C_{max}/MIC) для різних груп препаратів.

Отже, для ефективної терапії ІНДШ антибіотик має: бути активним до найбільш поширених ізолятів і штамів, стійких до інших агентів; забезпечити найбільшу активність *in vitro*; демонструвати особливості ФД, що підвищують імовірність ерадикації збудників.

Універсальність цефалоспоринів із погляду антимікробної активності проти Гр «+» і Гр «-» бактерій пояснюється їхньою структурою. Починаючи з цефалоспоринів II покоління, присутність 2-метоксіміногрупи (захищає від β-лактамаз) і амініотіазольного заміщення в бічному ланцюзі С7, а також похідною тіазолу як бічного ланцюга С3 молекули підсилює антибактеріальну дію і зумовлює активність щодо Гр «-» і Гр «+» бактерій. Завдяки цим структурним відмінностям цефалоспорини III покоління характеризуються збалансованим антимікробним спектром, який включає 3 основних патогени негоспітальних ІНДШ: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. Серед пероральних цефалоспоринів III покоління спектр цефтібутену і цефтіксиму в основному спрямований проти грам-негативних бактерій.

Пероральний прийом лікарських засобів — метод вибору в терапії пацієнтів середнього та легкого ступеня тяжкості в домашніх умовах. В усіх пероральних цефалоспоринів порівняно короткий період напіввиведення, тому добова доза має бути розділена як мінімум на 2 прийоми. Це гарантує підтримку концентрації препарату вище MIC протягом 24 годин. Знання особливостей ФК/ФД різних класів АБ пропонує клініцисту корисний інструмент для вибору оптимального лікарського засобу, а також найбільш ефективної дози і шляху введення в терапії ІНДШ. Особливості ФК/ФД цефалоспоринів III покоління дають можливість застосовувати їх у стандартній терапевтичній дозі з інтервалом 12 год із досягненням адекватної та ефективної концентрації в сироватці крові, що робить їх препаратами вибору в лікуванні НП і ГЗХБ.

Щодо небажаних ефектів і безпеки АБ, то і в цьому виграють цефалоспорини. На відміну від фторхінолонів і макролідів цефалоспорини не пригнічують цитохром Р450 і не стають причиною лікарських взаємодій; не впливають негативно на серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт і печінку. На відміну від пеніцилінів рідко призводять до розвитку алергічних реакцій і анафілактичного шоку. Був досягнутий високий консенсус (92%) стосовно пероральних цефалоспоринів, які вважаються найбільш безпечними АБ щодо профілю фармакологічної взаємодії в пацієнтів із коморбідністю, які отримують поліфармакотерапію.

Пероральні цефалоспорини без зниження дозування можуть також бути використані в ступеневій терапії госпіталізованих пацієнтів з ІНДШ згідно з рекомендаціями US IDSA / ATS і ERS / ESCMID при досягненні геодинамічної та клінічної стабільності (приблизно 70% через 72 год). Характеристики

пероральних АБ, які слід урахувати при перемиканні терапії: подібний антимікробний спектр; висока біодоступність; час введення 12-24 год; добра переносимість. Такі препарати, як цефіксим і цефдиторен, можуть бути адекватним варіантом перемикання лікування з парентеральних цефалоспоринів III покоління (цефотаксим або цефтриаксон) на пероральну терапію через аналогічний спектр і високу активність.

Клінічні особливості ведення пацієнтів із НП, ГЗХБ, ХОЗЛ

Вибір найефективнішого антибактеріального засобу, ідентифікація і стратифікація пацієнтів, а також оптимальна тривалість терапії залишаються основними питаннями в клінічному веденні ІНДШ, але рекомендації різних документів можуть дуже відрізнятися за цими пунктами.

Емпірична терапія ІНДШ зазнала деяких змін в останні роки у зв'язку з ростом стійкості мікроорганізмів до АБТ, і деякі засоби більш не можуть бути використані.

Рекомендації провідних світових медичних спільнот однакові щодо вибору методів лікування, діагностичних критеріїв і використання бронходилататорів тривалої дії, але водночас визначення фенотипічних підгруп пацієнтів і їх стратифікація істотно розрізняються. Немає єдиної думки в питанні доцільності призначення АБ і тривалості АБТ в різних підгрупах пацієнтів — тривалість лікування варіює від 5 днів до 21 дня (GOLD — до 10 днів).

Видається логічним наявність критеріїв оцінки ефективності найбільш адекватної АБТ залежно від тяжкості загострення ХОЗЛ, але огляд європейських національних керівництв за останні 7 років виявив значні розбіжності клінічної та функціональної класифікації.

Канадське торакальне співтовариство рекомендує застосування АБ за наявності гнійного мокротиння, тоді як при легкій бронхопатії вони не показані. Подальші критерії стратифікації засновані на супутній патології та залучених патогенах. Групи виділяють на підставі: неускладненої ХОЗЛ (група А), яка не потребує АБТ; ХОЗЛ легкого-середнього ступеня тяжкості без факторів ризику для *Pseudomonas aeruginosa* (група В) і з факторами ризику для цього патогена (група С). У разі бронхоектатичної хвороби, не пов'язаної з муковісцидозом, емпірична АБТ має бути скоригована відповідно до результатів культурального дослідження мокротиння. Також варто розглянути й інгаляційний шлях введення антибіотика для підвищення його концентрації в бронхоекстазах і зниження ризику резистентності.

Для оцінки ефективності лікування і зміни тривалості АБТ рекомендується визначення рівня такого біомаркера, як прокальцитонін.

Тому консенсусною групою було зроблено такі висновки:

- бета-лактами треба розглядати в якості АБ першого вибору для лікування негоспітальних ІНДШ;
- АБТ, особливо багаторазова, протягом попереднього року є прогностичною для оцінки АБР;
- мінімальна тривалість курсу має становити 5 днів, максимальна — 8 днів для чутливих пацієнтів із справжньою поліцистемією незалежно від залученого патогена і хворих із загостренням ХОЗЛ;
- пероральні цефалоспорини мають бути обрані в якості препаратів першої лінії терапії в літніх пацієнтів із факторами ризику.

Фармакоеконімічні аспекти призначення АБ

АБР збільшує ризики терапевтичних невдач, підвищуючи витрати на охорону здоров'я, пов'язані з необхідністю госпіталізації. В ЄС щороку інфекційні хвороби, викликані стійкими до АБ штамми бактерій, стають причиною 25 тис смертей і понад 1,5 млрд доларів США витрат. З огляду на це, стає очевидним, що вибір найбільш придатного антибіотика має неабияке значення не тільки з терапевтичного, а й з фармакоеконімічного погляду. Використання дорожчих і ефективніших АБ вже на початковому етапі дасть можливість мінімізувати невдачу лікування і асоційоване з цим високе економічне навантаження. Іншим важливим варіантом запобігання витратам на охорону здоров'я є перехід із парентерального на пероральний шлях введення антибіотика.

Висновок

Більшість ІНДШ, таких як НП і ГЗХБ, мають бактеріальне походження і стають показанням до призначення АБ. Але їх неправильний вибір може призвести до більшого зростання резистентності та знизити терапевтичний потенціал.

Наводимо загальні положення консенсусу Delphi в поточному дослідженні з питань доцільності та вибору АБТ у пацієнтів з ІНДШ.

- В емпіричній терапії необхідно уникати АБ із рівнем резистентності 10-20% і незахищених бета-лактамів.

- Пероральні цефалоспори є найбільш переважними серед бета-лактамів за спектром дії, стійкістю до бета-лактамаз, хорошим профілем переносимості та мінімальною лікарською взаємодією.

- Пероральні цефалоспори III покоління з широким спектром дії як щодо грам-негативних, так і грам-негативних бактерій є кращими. Можуть бути використані як парентерально, так і перорально в рамках ступінчастої терапії. Крім того, цефдиторен і цефіксим у дозі 400 мг кожні 12 год забезпечують покриття резистентних до пеніциліну пневмококових штамів.

- Пероральні цефалоспори можуть бути застосовані в якості першої лінії терапії помірного ГЗХБ у літніх пацієнтів із факторами ризику, тоді як використання фторхінолонів має бути обмеженим через більш серйозні загострення, особливо в пацієнтів із бронхоектазами.

- Вартість антибіотика, який використовується в лікуванні першої лінії, грає мінімальну роль у загальних витратах на лікування ІНДШ, тоді як непрямі витрати, зумовлені резистентністю та неефективністю лікування, бувають набагато більш значимими.

- Підґрунтям для призначення АБ мають бути не тільки терапевтична ефективність і фармакоеконімічна доцільність, це питання слід розглядати в комплексі, починаючи з діагностичних і терапевтичних етапів і закінчуючи наглядом за пацієнтом.

Підготувала Ірина Чумак



ALKALOID
SKOPJE

СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

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

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим

Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспори 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, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Звичайний курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 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.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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



Сорцеф® – цефалоспорин III покоління, який відповідає висновкам консенсусу Delphi з питань антибіотикотерапії в пацієнтів з ІНДШ

Діюча речовина препарату Сорцеф® – напівсинтетичний цефалоспорин III покоління цефіксим, який характеризується широким спектром дії та високою активністю щодо грам-негативних мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, у тому числі лактамазоутворювальних бактерій, більшості штамів ентеробактерій, таких як *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* та ін., а також щодо протейів.

Сорцеф® має бактерицидний механізм дії і за ступенем активності проти *Haemophilus influenzae* і *Branhamella catarrhalis* не поступається парентеральним цефалоспорином III покоління, відзначається пролонгованою ФК, створенням ефективної концентрації в крові та вогнищах запалення, у тканинах і рідинах організму. Біодоступність після перорального застосування цефіксиму становить 22-54%. Прийом їжі не впливає на всмоктування, тому Сорцеф® може бути призначений в будь-який час. Максимальний рівень у сироватці крові після прийому рекомендованих доз для дорослих або дітей становить від 1,5 до 3 мкг/мл. Особливо важливим для пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів є утворення

ефективної концентрації цефіксиму в мокроті, у легеневій тканині і в інших тканинах верхніх дихальних шляхів.

Висока активність і біодоступність цефіксиму в складі препарату Сорцеф® зумовлені особливостями його будови: наявністю 2-метоксіміногрупи (захищає від β-лактамаз) і заміщенням амінотіазолу в бічному ланцюзі С7, а також тіазолпохідної групи в бічному ланцюзі С3 молекулярного скелета.

Цефіксим добре переноситься, характеризується низькою токсичністю і рідким розвитком таких побічних ефектів, як алергічні реакції та диспептичні розлади. Має мінімальну здатність до лікарських взаємодій, що дає можливість призначати його пацієнтам літнього віку з поліфармакотерапією. Практично не має протипоказань.

Виводиться в основному в незміненому вигляді із сечею. Головним механізмом є клубочкова фільтрація.

Висока ефективність цефіксиму в лікуванні інфекцій легеневої системи була продемонстрована в численних клінічних дослідженнях за участю як дітей, так і дорослих пацієнтів.

Препарат Сорцеф® на українському фармацевтичному ринку представлений компанією «Алкалоїд АД-Скоп'є» (Республіка Македонія). Це найбільша та найстаріша міжнародна фармацевтична компанія Республіки Македонія. Головна мета компанії – піклування про здоров'я кожної людини, захист довкілля, покращення якості не тільки життя людей, а й системи охорони здоров'я. Прагнення компанії «Алкалоїд» постійно турбуватися про здоров'я населення відбивається в гаслі «Здоров'я перш за все». З початку 2018 року компанія суттєво знизила ціну на таблетовану форму свого стратегічного препарату Сорцеф®, що зробило його одним із найдоступніших лікарських засобів європейської якості з даної групи на українському ринку.

Цефалоспорин III покоління Сорцеф® має широкий спектр антимікробної активності щодо основних збудників інфекцій дихальних шляхів і оптимальні фармакокінетичні характеристики. Ці властивості, а також біодоступність при пероральному прийомі, добра переносимість, доступна ціна дають можливість використовувати препарат в якості емпіричної терапії в пацієнтів із негоспітальною пневмонією, загостреннями хронічного бронхіту та ХОЗЛ.