

## Раціональне застосування пероральних β-лактамів як запобіжник поширення антибіотикорезистентних бактерій



Я.О. Дзюблик

У світі щороку (із 2020 року) 12-18 листопада проводиться Всесвітній тиждень обізнаності щодо антибіотиків (АБ). Головне завдання – розповісти про небезпеку самолікування АБ, а також пропагувати відповідальне ставлення до їх призначення. З кожним роком антимікробні препарати втрачають свою ефективність через неправильне їх застосування; бактерії видозмінюються через невиправданий прийом засобів і стають стійкішими до них. Лікувати бактеріальні хвороби стає усе складніше.

17-18 листопада відбувся VI Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP!, де медичні експерти в своїх доповідях пояснювали, чому не варто вірити в міфи про АБ, для чого потрібні стандарти медичної допомоги, що в них змінили COVID і війна, а також розповідали про небезпеку неконтрольованого використання АБ, самолікування ними, побічні ефекти, ефективне відновлення після курсу антибіотикотерапії (АБТ).

Доповідь провідного наукового співробітника Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ), доктора медичних наук, професора Ярослава Олександровича Дзюблика була присвячена одному з підходів, який здатен запобігти поширенню антибіотикорезистентних бактерій, – раціональному застосуванню пероральних β-лактамів.

У цьому огляді надано ключові положення його доповіді у форматі «запитання – відповідь».

### Наскільки актуальною наразі та загрозливою в перспективі є проблема антибіотикорезистентності (АБР)?

АБР крокує світом із загрозливою швидкістю. Про глобальний масштаб цієї проблеми свідчать такі цифри: щороку в результаті АБР-інфекцій помирають

2300 пацієнтів у США, 2500 – у країнах Європи; 1 дитина гине кожні 9 хв унаслідок АБР-бактерій в Індії; в Європі фіксується 40 000 інфекцій/рік із найпоширенішими бактеріями із множинною АБР; 20 000 інфекцій/рік із бактеріями, стійкими до одного чи декількох АБ, фіксуються в США.

Якщо нічого не робити якнайшвидше (не контролювати обіг АБ, не впроваджувати раціональне використання АБ не лише в медицині, а й у сільському господарстві, ветеринарії), вже в 2050 році від хвороб, спричинених бактеріями, стійкими до наявних АБ, кожні 3 секунди гине 1 людина.

### Якими є першочергові завдання клініциста з огляду на зазначену проблему?

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) на сьогодні чітко окреслює напрямки руху, за якими можна здійснювати контроль АБР. Зокрема, є ті, які мають запроваджувати безпосередньо клініцисти: застосування всіх постулатів раціональної АБТ, обґрунтовані призначення та відміна АБ, застосування септиків, антисептиків, використання профілактичних стратегій – імунізації тощо. Важливою є роз'яснювальна робота з пацієнтами: пояснення правил прийому АБ, наслідків порушення рекомендацій, зокрема загрози виникнення АБР, а також інформування щодо профілактичних заходів (гігієни рук, вакцинації тощо). Саме рух у цьому напрямку може зробити вагомий внесок в обмеження розповсюдження АБР.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1513 від 23.08.2023 року «Раціональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» запроваджено стандарти раціональної АБТ на самперед для стаціонарної медичної допомоги, а також окреслено використання АБ в амбулаторних умовах, де зазначено наявність посади клінічного фармацевта та його роль у призначенні антиінфекційних препаратів, обмеження емпіричної АБТ, необхідність отримання матеріалу для мікробіологічного дослідження до початку АБТ, стратифікація пацієнтів з інфекційною патологією з урахуванням

факторів ризику АБР, упровадження груп АБ за системою AWARe (Access. Watch. Reserve – класифікація антимікробних препаратів ВООЗ).

### Якою є найчастіша причина призначення АБ серед інфекцій дихальних шляхів (ІДШ)?

Актуальною проблемою на сьогодні серед негоспітальних ІДШ залишається пневмонія. В 7% (≈45 000 000 людей) населення планети щороку фіксується ця патологія. І це одна із провідних причин інфекційної смертності в усьому світі.

Серед бактеріальних збудників, здатних спричинити пневмонію, переважна роль належить пневмококу (49,9%) та гемофільній паличці (15,3%), але також досить часто ця патологія зумовлюється грамнегативною флорою, в т. ч. проблемною (наприклад, клебсіелою). Їхня резистентність може поставити під загрозу проведення АБТ, тому надзвичайно важливо дотримуватися раціонального призначення АБ.

### Якими є ключові принципи АБТ негоспітальних ІДШ?

Обсяг і структура терапії визначаються тяжкістю перебігу, наявністю коморбідної патології, попереднім прийомом АБ упродовж останніх 3 міс.

АБТ має призначатися пацієнтам обґрунтовано – із вагомою підозрою або встановленим діагнозом бактеріальної інфекції.

Системну АБТ необхідно використовувати залежно від тяжкості стану пацієнта: на амбулаторному етапі слід віддавати перевагу пероральним препаратам, у стаціонарі – парентеральному введенню АБ.

Якщо перебіг інфекції тяжкий, не варто зволікати із призначенням АБ: розпочинати АБТ упродовж 1 год за підозри на сепсис або в разі наявності критеріїв високого ризику.

Під час обрання АБ варто враховувати регіональні дані АБР.

Важливо зазначити, що системна АБТ при своєчасному призначенні та адекватному виборі АБ значно поліпшує прогноз.

### Яке місце мають β-лактамі АБ у профілактиці АБР?

Пероральні β-лактамі – це препарати вибору для АБТ амбулаторних бактеріальних негоспітальних ІДШ. У фокусі сьогоdnішньої доповіді – пеніциліни та цефалоспори, адже всі провідні світові

**АМОКСИЛ**  
**АМОКСИЛ-К**  
**ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР**  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

**АМОКСИЛ-К 1000.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш клавуланату і мікрокристалічної целюлози з опів'явленнями (Е13) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до будь-якого компонента препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т. ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамічних агентів (у т. ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтячки або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Крововисота та лімфатична система: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імуна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. **Пряний тракт:** діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ (спостереження за холестатичною системою). Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропілля, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексfolіативний дерматит, гострий генералізований ексантемаційний висип. **Категорія відпуску:** Відпускється за рецептом лікаря.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.artorium.ua

Ближче до людей  
**ARTERIUM**



клінічні настанови щодо лікування негоспітальної пневмонії, зокрема за легкого перебігу, саме ці групи препаратів виводять на перший план. Їхніми представниками є амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефдінір (цефалоспорин III генерації для перорального прийому).

Згідно з класифікацією AWaRe, амоксицилін та амоксицилін/клавуланат належать до групи доступу А, а цефдінір – до групи спостереження В.

Для стартової АБТ негоспітальної пневмонії з легким перебігом рекомендований такий підхід при виборі АБ:

- для пацієнтів без супутньої патології за відсутності лікування АБ протягом останніх 3 міс препаратом вибору є амоксицилін;
- у хворих із супутньою патологією та/або в разі наявності лікування АБ протягом останніх 3 міс препарат вибору – амоксицилін/клавуланат. Як альтернативний препарат у цій групі також може бути застосований цефдінір з огляду на високий ризик продукції β-лактамаз збудниками, що викликали захворювання.

### Які доступні та якісні представники β-лактамів є на ринку України? Які їхні основні характеристики та переваги?

Серед доступних і якісних генеричних представників β-лактамів, які наразі присутні на вітчизняному ринку, можна відмітити АМОКСИЛ (амоксицилін), АМОКСИЛ-К, 3-ДІНІР (цефдінір) від корпорації «Артеріум», що на сьогодні є лідером\* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів у нашій країні. Україна дотримується світових трендів, адже >70% АБ, які використовуються в нашій державі, – генеричні препарати. Це дозволяє мінімізувати витрати в системі охорони здоров'я, зберегти високу ефективність лікування.

Амоксицилін (АМОКСИЛ, таблетки по 250 мг, 500 мг) – бактерицидний АБ широкого спектра дії, який добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), має біодоступність 85-90%. Це забезпечує високі концентрації препарату в плазмі та вогнищі ураження, що сприяє досягненню основного фармакодинамічного ефекту. Препарат проходить через плацентарний бар'єр, виділяється в грудне молоко. Період напіввиведення складає 1-1,5 год. Звичайна рекомендована доза амоксициліну в Україні – 1500 мг/добу в дорослій практиці.

Амоксицилін/клавуланат (препарат АМОКСИЛ-К, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 625 мг, 1000 мг) – захищений пеніцилін. Клавуланова кислота зв'язує бактеріальні β-лактамази та в такий спосіб захищає β-лактамне кільце амоксициліну від руйнування. У проведених дослідженнях біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АМОКСИЛ-К було продемонстровано його біоеквівалентність оригінальному препарату (Артіш Б.І. і співавт., 2017).

### Які рекомендовані дози амоксициліну та амоксициліну/клавуланату?

В педіатричній практиці АМОКСИЛ рекомендований дітям з масою тіла

<40 кг у дозі 40-90 мг/кг/добу щоденно за 3 прийоми або від 25 мг до 45 мг/кг/добу за 2 прийоми. Максимальна добова доза для дітей становить 100 мг/кг. Для дорослих та дітей масою тіла >40 кг добова доза складає 1500 мг (у 3 прийоми).

В дорослій практиці (діти масою тіла ≥40 кг) АМОКСИЛ-К зазвичай використовується в дозі 625 мг (500 + 125 мг) 3 р/добу чи 1000 мг (875 + 125 мг) 2 р/добу. Для дітей із масою тіла від 25 до 40 кг добова доза складається з розрахунку 25 мг/3,6 мг/кг – 45 мг/6,4 мг/кг/добу (в 2 прийоми).

### Цефдінір – відносно нова для України молекула серед представників цефалоспоринів III генерації. В чому полягає особливість цефдініру?

На прикладі 3-ДІНІРУ, капсули по 300 мг, порошок для оральної суспензії 250 мг / 5 мл, який нещодавно з'явився в Україні, можна сказати, що унікальна структура молекули цефдініру забезпечує його стійкість до >13 β-лактамаз, які продукуються грамнегативними збудниками (Guay D.R., 2002). Варто зазначити, що більшість інших представників цефалоспоринів III-IV генерації не є стійкими до β-лактамаз розширеного спектра (Paterson, Bonomo, 2005; EFSA, 2011).

Цефдінір містить вінілову та амінотіазольну групи. Перша полегшує усмоктування в ШКТ без етерифікації, тому біодоступність не залежить від прийому їжі (Sader H., 1992; Garcia-Rodriguez J.A. et al., 1995); друга – підвищує афінність до пеніцилін-зв'язувальних білків, посилює протимікробну активність (Romano A. et al., 2015; Zasowski E.J. et al., 2015).

Цефдінір активний проти грамположитивних (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) та грамнегативних (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*) збудників (включно зі штамми, які продукують β-лактамази). У разі перорального прийому препарат створює високі терапевтичні концентрації у тканинах дихальних шляхів (мигдалики, носові пазухи, слизова бронхів, легень), забезпечує найкращий рівень МПК до основних збудників.

### Які рекомендовані дози цефдініру?

Цефдінір схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA), а також зареєстровано в Україні для лікування інфекційних захворювань дихальних шляхів, шкіри, м'яких тканин. У пульмонологічній практиці для дорослих цефдінір рекомендований у дозі 300 мг кожні 12 год; тривалість лікування становить 10 діб. Для терапії хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) можна використовувати одноразовий прийом на добу дози 600 мг протягом 10 діб. Важливим для цефдініру (3-ДІНІРУ) є також те, що вживання їжі не впливає на його ефективність.

### Які переваги цефдініру за інфекцій нижніх дихальних шляхів?

3-ДІНІР може бути застосований як альтернатива препаратам першої лінії, у т. ч.

при загостренні ХОЗЛ, негоспітальній пневмонії, особливо за інфекцій, зумовлених *H. influenzae* і *M. catarrhalis*.

Оскільки молекула цефдініру характеризується низькою гепатотоксичністю, він може застосовуватися в пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки, а структурна відмінність від амоксициліну дозволяє рекомендувати цефдінір за алергії на пеніциліни.

Важливим підтвердженням ефективності цефдініру (3-ДІНІРУ) як перорального компонента ступінчастої терапії (Lojanarawat B. et al., 2019). А для педіатричного сегмента, де важливим критерієм є смакова привабливість препарату, 3-ДІНІР у формі пероральної суспензії має найкращий показник (Sader H.S., Jones R.N., 2007).

### Яка роль правильного призначення β-лактамів у запобіганні АБР?

Ризик розвитку АБР (як і ефективність терапії) залежить від правильної дози препаратів. Звичайні дози β-лактамів АБ розраховані на лікування інфекцій, спричинених чутливою флорою. При потенційній резистентності мікроорганізму дози можна збільшувати з огляду на рекомендації міжнародних настанов. Загалом вибір дози залежить від очікуваних патогенів, а також їхньої чутливості до АБ, тяжкості захворювання, локалізації інфекції, віку, маси тіла, функції нирок хворого.

Помилки у виборі оптимальної дози АБ можуть полягати як у недостатній, так і в надмірній дозі призначеного препарату, а також у неправильному обранні інтервалів між введеннями. Якщо доза АБ

не створює в крові та тканинах дихальних шляхів МПК, необхідної для пригнічення основних збудників інфекції, це не лише стає однією із причин неефективності терапії, а й створює реальні передумови для формування резистентності мікроорганізмів.

Неправильний вибір інтервалів між введеннями АБ може бути зумовлений складнощами прийому препаратів в амбулаторних умовах, негативним настроєм хворих та, на жаль, необізнаністю лікаря щодо деяких фармакодинамічних і фармакокінетичних особливостей препаратів, які мають визначати режим їхнього дозування. Варто виявляти ці ризики, а також докласти зусиль для їхнього усунення.

Наостанок спікер підкреслив, що пероральні β-лактами є особливо важливими в лікуванні пацієнтів із негоспітальними ІДШ за їхнього легкого перебігу. Вони мають чудові фармакокінетичні властивості, які сприяють створенню високих концентрацій препаратів у легенях і бронхах, що забезпечує високу клінічну ефективність, доведену багатьма дослідниками. Високий рівень безпеки та зручність прийому роблять їх препаратами вибору для амбулаторних пацієнтів. І саме пероральні β-лактами рекомендовані вітчизняними та міжнародними настановами для лікування хворих із негоспітальною пневмонією та загостренням ХОЗЛ.

Поводимося з АБ відповідально – збережемо АБ для наступних поколінь лікарів і пацієнтів.

Підготувала Олена Костюк



**3-ДІНІР (cefдинір):** 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакологічна 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 діб** настільки ж ефективно, 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. **Побічні реакції.** сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, транілоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, алілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, свербіж до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астена. **Виробник:** ПАТ "Ківімедпрепарат" (пакування з іп білк фірми-виробника ФармаВижі Санай ве Тікарет А.С., Туреччина), Україна. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП UA/17823/01/01 від 17.12.2019 до 17.12.2024

**3-ДІНІР (cefдинір):** 5 мл суспензії містять цефдініру 250 мг. **Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії. **Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины III покоління. 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, гострий бактеріальний середній отит. Для всіх пацієнтів віком від 6 місяців до 12 років разова доза препарату становить 7 мг/кг маси тіла, або 0,14 мл суспензії на 1 кг маси тіла, максимальна добова доза – 600 мг на добу. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам з відомою алергією на антибіотики цефалоспоринового ряду. **Побічні реакції.** Діарея, висип, бльовання, кандидоз м'яких тканин, біль в епігастральній ділянці, лейкопенія, вагінальний кандидоз, вагініт, атіпові випрокнення, диспепсія, гіперкінезія (підвищення м'язової активності), підвищення рівня АСТ, макулопапулезний висип, нудота. **Заявник.** ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139. **Виробник.** Сентс Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП UA/17849/01/01 від 27.12.2019 до 27.12.2024

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції 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, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.12.2023 р.  
\* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу 3-ДІНІР, капсули, порошок для оральної суспензії.  
\*\* Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб з діючою речовиною цефдінір, що з'явився для продажу в Україні станом на липень 2021 року.  
Згідно аналітичних даних компанії ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл» від 14 вересня 2021 року.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.artarium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM