

Раціональна антибіотикотерапія в епоху антибіотикорезистентності

Антибіотики – це потужна зброя у руках лікаря, застосування якої може призвести до двох діаметрально протилежних наслідків. При обґрунтованому та раціональному використанні антибіотиків настає одужання пацієнта. При низькій захворюваності антибактеріальна терапія – це єдиний ефективний метод лікування. У разі призначення антибіотиків без наявності показань неадекватне застосування протимікробних засобів («невдалий» вибір фармакологічної групи, недотримання оптимального режиму та дозування лікарського засобу) провокує виникнення такої проблеми, як антибіотикорезистентність (АР).

Зростаюча стійкість бактерій до антибіотиків набула такого розмаху, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить її до найбільш серйозних загроз для людства. Через це з кожним роком лікувати бактеріальні інфекції (пневмонію, туберкульоз тощо) стає дедалі складніше: частішають випадки тяжкого перебігу бактеріальних захворювань, підвищується ризик розвитку ускладнень, збільшується період перебування пацієнтів у стаціонарі, зростають госпітальні витрати. Тому проблема АР є пріоритетним напрямом для світової системи охорони здоров'я.

З метою привернення уваги вітчизняних лікарів до цієї глобальної проблеми за ініціативи ГО «Центральноукраїнська академія педіатрії» та підтримки компанії Sandoz 2 березня у м. Києві відбувся майстер-курс PedSMART «Антибіотики в педіатрії». У рамках наукового заходу прозвучали доповіді провідних експертів щодо причин формування несприятливої тенденції до зростання АР у світі та ключових принципів раціональної антибіотикотерапії.

Майстер-курс PedSMART – це унікальний формат конференції. Для оптимізації роботи всі учасники заходу були розділені на кілька груп. У ході наукового майстер-курсу одночасно працювали кілька лекційних залів, проте кожен учасник міг прослухати всі доповіді, передбачені програмою.

Важливою умовою ефективного навчання є двосторонній зв'язок між слухачами та спікером. З метою дотримання регламенту та максимального охоплення всіх питань, які виникали у присутніх лікарів під час лекцій, був створений спільний для всіх учасників заходу канал спілкування в одному з мобільних додатків.



Упорядниками програми конференції були голова правління ГО «Центральноукраїнська академія педіатрії», медичний директор з педіатрії медичної мережі «Добробут» Олексій Аркадійович Риков та голова правління громадської спілки «Українська академія педіатричних спеціальностей», декан педіатричного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марина Євгенівна Маменко. У рамках майстер-курсу були порушені такі проблемні питання: місце експрес-тестів у диференційній діагностиці вірусної та бактеріальної етіології захворювань у дітей, рентгендіагностика пневмоній у дітей, визначення тяжкості стану пацієнта й обрання тактики його введення, діагностика та лікування тонзиліфарингіту у дітей, асоційованого з бета-гемолітичним стрептококом групи А, алергічні реакції, які виникають на тлі застосування антибіотиків, антибіотикотерапія захворювань ЛОР-органів у дітей, інфекції сечовивідних шляхів, місце антибіотиків у лікуванні кишкових інфекцій.



Неможливо в повному обсязі охопити всі аспекти проблеми антибіотикотерапії у педіатрії, не згадавши фундаментальні основи цього напрямку лікування. Із вступною лекцією «Проблема антибіотикорезистентності та загальні принципи раціональної антибактеріальної терапії» виступила декан педіатричного факультету НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марина Євгенівна Маменко.

– В історичному аспекті фармакології сучасна ера антибіотикотерапії бере свій початок у 1928 р. Працюючи у госпіталі Св. Марії, Олександр Флемінг (1881-1955 рр.) помітив

унікальну властивість пеніцилінового гриба у відношенні *Staphylococcus aureus*. Чашка, у якій росла культура бактерії, випадково була забруднена грибокком *Penicillium*. У місці, де росла культура гриба, пригнічувався ріст стафілокока. З виділення речовини, яку О. Флемінг назвав пеніциліном, розпочалась ціла епоха світової медицини. Ідею створення лікарського засобу на основі цього відкриття вдалося реалізувати Ернсту Чейну та Говарду Флорі. Важко переоцінити значимість виділення пеніциліну для людства. О. Флемінгу вдалося врятувати тисячі життів під час Другої світової війни, і сьогодні його відкриття дозволяє світу протистояти бактеріальній інфекції.

Протягом 80 років після створення першого антибактеріального засобу активно синтезувалися нові молекули: 1930-ті рр. – сульфаніламід, 1940-ві рр. – аміноглікозиди та бета-лактамі антибіотики, 1950-ті рр. – хлорамфеніколи, тетрацикліни, макроліди, глікопептиди, 1960-ті рр. – стрептограміни, хінолони, лінкозаміди, 1970-ті рр. – триметоприм, 2000-ні – циклічні ліпопептиди та оксазолідинони. За цей період були два «провали»: між 1970-ми і 2000-ми рр. та від 2000-х рр. і до сьогодні, коли не було синтезовано жодної нової молекули. Усі антибіотики, котрі з'являються на фармацевтичному ринку, рано чи пізно ініціюють появу та ріст АР-штамів бактерій. Відсутність прогнозів щодо появи найближчим часом нових молекул антибіотиків і зниження чутливості бактерій до протимікробних засобів зумовлює потребу у впровадженні стратегії раціонального використання вже наявних антибіотиків.

Слід підкреслити, що велика роль у появі та поширенні АР-штамів бактерій належить лікарям. Наприклад, сьогодні спостерігається високий рівень резистентності пневмокока до макролідів, зокрема до азитроміцину – антибіотика, який через високу комплаєнтність найчастіше призначали лікарі у США та деяких країнах Європи. Як результат нераціональної антибіотикотерапії у 2010 р. середній рівень виділення резистентного до азитроміцину пневмокока склав 45%. У Європі цей показник був дещо нижчим (14,14%), проте географія розповсюдження макролідрезистентного штаму є дуже строкатою: із найвищими показниками у Південній Європі та відносно низькими у Балтійському регіоні.

За статистикою ВООЗ 2014 р., щорічно у Європі резистентність до антибіотиків призводить до 2 049 442 захворювань, 24 тис. смертей, необхідності у 2,5 млн додаткових ліжок-днів, додаткових фінансових витрат. У разі збереження такої динаміки в наступні десятиліття АР-штами забирають життя мільйонів людей.

Існує низка механізмів формування набутої стійкості бактерій до антибіотиків: синтез руйнівних для антибактеріальних молекул ферментів, структурна або просторова модифікація мішеней для дії антибіотиків, порушення проникності клітинної стінки та мембрани бактерій для антибіотиків, синтез ферментів, які модифікують антибіотики, активне видалення (викачування) антибіотиків із клітини за допомогою мембранних насосів, створення нових метаболічних шляхів. Важливо, що бактерії здатні передавати інформацію про стійкість до антибіотика горизонтальним шляхом (іншим бактеріям) на рівні плазмід та вертикальним (своїм нащадкам) на рівні ядерного геному.

Причинами формування та поширення АР є:

- необґрунтоване призначення антибіотиків;
- порушення режиму прийому препарату пацієнтами;



Інтерактивний формат спілкування між слухачами та спікерами



Реєстрація учасників конференції

- порушення принципів роботи з інфекціями в лікувальних установах;
- надмірне використання антибіотиків у сільському господарстві;
- недостатня гігієна та санітарія;
- недостатність швидких і зручних лабораторних тестів для ідентифікації збудника захворювання та визначення його стійкості до протимікробного засобу.

З метою стримування АР у світі та раціоналізації антибактеріальної терапії ВООЗ у 2017 р. запропонувала поділ усіх антибактеріальних засобів на 3 основні групи: access group, watch group і reserve group. До access group входять антибіотики, рекомендовані як препарати емпіричного вибору першої або другої лінії для лікування поширених інфекційних синдромів. Ці засоби повинні бути доступними, якісними та мати відповідні форми випуску. Антибіотики першої лінії, як правило, є препаратами вузького спектру дії з позитивним співвідношенням користь/ризик і низьким потенціалом резистентності. Лікарські засоби другої лінії характеризуються більш широким спектром дії, але вищим потенціалом резистентності або менш сприятливим співвідношенням користь/ризик. До access group входять насамперед природні пеніциліни та цефалоспоринони I-II поколінь. Цефалоспоринони III покоління та макроліди, які широко використовуються у вітчизняній амбулаторній практиці для лікування респіраторних інфекцій, ВООЗ відносить до watch group. Вони можуть бути використані в емпіричному лікуванні першої лінії за спеціальними показаннями (наприклад, за наявності у пацієнта алергії на бета-лактами, участі атипівної флори у виникненні захворювання чи неможливості дотримання рекомендованого режиму та курсу лікування бета-лактамами антибіотиками призначаються макроліди).

Крім цефалоспоринонів III покоління та макролідів у watch group представлені глікопептиди, карбапенеми, пенени, антипсевдомонадні пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз. Ці засоби призначаються за обмеженою кількістю показань та їх використання потребує ретельного моніторингу формування антибіотикорезистентності.

Антибіотики reserve group слід розглядати як варіанти «останнього призначення» за відсутності адекватної відповіді організму на препарати access group і watch group або для лікування бактеріальної інфекції спеціальної категорії пацієнтів за наявності конкретних показань. Ці ліки повинні бути захищеними, потребують строгого моніторингу використання, у тому числі в межах національних програм, з метою збереження їхньої ефективності.

Крім дотримання стратегії ВООЗ 2017 р., при виборі оптимального антибактеріального лікарського засобу необхідно оцінити засіб за такими критеріями:

- активність щодо ключових збудників;
- оптимальні концентрації – як для пригнічення збудників в осередку інфекції, так і для профілактики розвитку резистентності;
- клінічна та бактеріологічна ефективність, доведена в контрольованих клінічних дослідженнях;
- високий профіль безпеки;
- зручність застосування;
- оптимальне співвідношення вартість/ефективність.

Сьогодні пеніциліни утримують свої передові позиції за частотою лікарських призначень у багатьох розвинутих країнах світу. Найбільш значущими механізмами формування резистентності мікроорганізмів до цієї групи антибіотиків є продукція бактеріями бета-лактамаз, рідше – мутація пеніцилінзв'язуючого білка. Антибактеріальна терапія повинна бути спрямованою на ймовірного збудника інфекційного захворювання, від чого і буде залежати вибір конкретного лікарського засобу.

Амоксицилін характеризується високою активністю щодо *Streptococcus pneumoniae*, у тому числі пеніцилінрезистентних, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (які не продукують бета-лактамази), низьким рівнем вторинної

резистентності щодо цих бактерій (окрім *S. pyogenes*, які зберігають високу чутливість до амоксициліну), доведеною ефективністю та безпечністю. Згідно з національними та міжнародними рекомендаціями амоксицилін є препаратом вибору при неускладнених респіраторних інфекціях в амбулаторних пацієнтів.

За наявності ускладнених, хронічних і рецидивуючих респіраторних інфекцій препаратом вибору є амоксициліну клавуланат. Цей препарат є активним у відношенні *S. pneumoniae*, у тому числі пеніцилінрезистентних, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а також рідкісних бактеріальних збудників (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, деяких анаеробів та ін.).

Азитроміцин, який широко використовують педіатри, також має певні переваги: створення високої концентрації антибіотика в зоні запалення, тривалий період напіввиведення, низький ризик алергізації. Проте його слід застосовувати для лікування конкретної категорії педіатричних пацієнтів (алергія на бета-лактамі антибіотики, участь атипівної флори у виникненні запалення), щоб попередити формування резистентності бактерій до азитроміцину та не втратити цей лікарський засіб із «лікарського портфеля».

Цефтріаксон також має конкретну сферу застосування у педіатрії: у випадку ускладнених інфекцій респіраторного тракту, неможливості застосування пероральних форм антибіотиків та неефективності парентеральних форм амоксициліну. Цей антибіотик має широкий протимікробний спектр, високу антибактеріальну активність, низький рівень первинної та вторинної антибактеріальної резистентності, оптимальні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, високу ефективність, низьку токсичність, а також характеризується синергічною дією з іншими антибіотиками. Але цефтріаксон належить до watch group, а отже має використовуватись за лімітованими показаннями.



Великий інтерес аудиторії викликали доповіді експертів

Тривалість антибактеріальної терапії залежить від збудника захворювання, локалізації інфекції, стану імунної системи пацієнта та наявності супутніх захворювань і ускладнень. У разі неускладненої інфекції рекомендований курс лікування становить 5-7 днів. Винятком є інвазивні інфекції *Staphylococcus aureus* з бактеріємією (14-28 днів), бактеріальні ураження центральної нервової системи, серця, кісток, імплантатів (до 14 днів), тонзиллофарингіт, викликаний бета-гемолітичним стрептококом групи А (10 днів).

Основними принципами раціональної антибіотикотерапії є використання протимікробних засобів за показаннями, ранній початок антибіотикотерапії, правильний підбір дозування препарату, адекватна тривалість терапії, проведення оцінки ефективності терапії через 48 та 72 години, урахування специфіки регіональної чутливості бактерій. Ці критерії також відображені у програмі раціонального використання антибіотиків Antibiotic SMART Use Program.



Почесний іноземний гість конференції, голова Європейської педіатричної панелі в Європейській асоціації медичних спеціалістів, член виконавчого комітету Європейської академії педіатрії доктор Роберт Росс Рассел (Кембридж, Велика Британія) свою доповідь присвятив сучасним принципам антибіотикотерапії пневмонії у дітей.

У структурі причин смертності дітей віком до п'яти років на пневмонію припадає 20% летальних випадків. За 2016 р. від пневмонії померло 652 572 дітей до п'яти років, тому ця хвороба становить серйозну небезпеку для дитячої популяції. Зазвичай збудниками негоспітальної пневмонії у дітей є віруси та *S. pneumoniae*, рідше – мікоплазма і хламідія. У 8-40% випадків наявна мікст-інфекція. Та завдяки впровадженню вакцинації проти пневмокока та гемофільної палички в деяких країнах вдалося зменшити рівень захворюваності на негоспітальну пневмонію.

Сучасна стратегія ведення педіатричних пацієнтів із негоспітальною пневмонією відображена у рекомендаціях Thogax (2011) Британського торакального товариства, що базуються на даних доказової медицини. Відповідно

до цього документа хвору дитину відносять до однієї з груп ризику (легкого, помірного або важкого), від чого залежить подальша тактика ведення пацієнта.

Пневмонія – це передусім клінічний діагноз. Вона супроводжується лихоманкою, продуктивним кашлем і порушенням дихання. Перелік додаткових методів обстеження при пневмонії є досить обмеженим і включає бактеріологічне дослідження мокротиння (якщо можливо отримати матеріал для дослідження) та визначення рівня сатурації кисню. До рутинних методів обстеження не слід відносити рентгенографію органів грудної клітки (ОГК), яка не дозволяє диференціювати вірусну та бактеріальну етіологію пневмонії, а також аналізи крові (визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка тощо), результати яких не дають важливої інформації для клініциста. Проведення рентгенографії ОГК є доцільним у разі відсутності адекватної відповіді організму на антибактеріальну терапію, наявності атипівної симптоматики та важкого перебігу захворювання.

Слід підкреслити, що у Великій Британії тактика ведення педіатричних пацієнтів із пневмонією має деякі відмінності від стратегії антибактеріальної терапії в Україні. Повністю вакцинованим дітям віком до 2 років із легким перебігом пневмонії антибіотики не показані. У решті випадків перша лінія терапії представлена пероральними формами амоксициліну. Парентеральні форми антибіотиків застосовуються лише при неможливості використання пероральних ліків (наприклад, при блюванні, порушенні функції ковтання), тяжкому стані хворого та наявності соціальних показань.

Британське торакальне товариство визначає маркерами важкого перебігу негоспітальної пневмонії низький рівень сатурації киснем (<92%), частоту дихання >70 у дітей раннього віку та >50 у старших дітей, значне порушення дихання, апное, недостатність харчування (<50% від потреби), дегідратацію, шок. Однак деякі з наведених критеріїв (зокрема, частоту дихання) не слід сприймати як абсолютні прояви тяжкої пневмонії, адже ці ознаки можуть виникнути незалежно від основного захворювання. Як свідчить практика, більше половини дітей, у яких частота дихання >50, не мають тяжкої пневмонії. Тому лікування таких пацієнтів вимагає комплексного підходу.

При веденні дитини з негоспітальною пневмонією потрібно вирішити питання щодо проведення амбулаторного чи стаціонарного лікування. У Великій Британії актуальними є такі показання до госпіталізації педіатричних пацієнтів із негоспітальною пневмонією: сатурація киснем <92%, частота дихання >70 у дітей раннього віку та >50 у старших дітей, задишка, низька комплаєнтність лікування в амбулаторних умовах.

Алгоритм лікування дитини з важкою негоспітальною пневмонією включає: дихання киснем для підвищення рівня сатурації >92%, за потреби проводиться інфузійна терапія. Рекомендовано уникати встановлення назогастрального зонда та проведення фізіотерапевтичних процедур у таких пацієнтів. Застосування фізіотерапії доцільно у випадку утрудненого відходження мокротиння (наприклад, при муковісцидозі чи вираженій м'язовій слабкості).

Що стосується етіотропного лікування, ключовим моментом є визначення ймовірного збудника захворювання. Залежно від віку пацієнта, етіологічна структура негоспітальної пневмонії відрізняється. У дітей до 3 років частіше зустрічається пневмонія бактеріального генезу. Клінічно захворювання проявляється лихоманкою (>38,5°C), вираженим інтоксикаційним синдромом, продуктивним кашлем, тахіпноє. Аускультативна картина пневмонії у дітей є дуже варіабельною, тому лікарі можуть трактувати дані аускультативні по-різному. Важливим суб'єктивним симптомом, який повинен насторожити педіатра, є утруднене дихання.

Оскільки не існує достовірного клінічного чи радіологічного маркера, який би точно вказував на етіологію пневмонії, рішення про призначення антибіотика дитині повинне ґрунтуватися на комплексній оцінці стану хворого.

Велика Британія належить до країн із низьким рівнем АР. У 2007 р. рівень резистентності пневмокока до пеніциліну становив близько 4%, до еритроміцину – 9,3% (для прикладу, у Франції АР пневмокока до цих же антибіотиків сягає 50%). Однією з причин такої сприятливої тенденції



Хедлайнери та учасники майстер-курсу PedSMART «Антибіотики в педіатрії»



Зацікавлення новинками спеціалізованої літератури

у Великій Британії є спрощення алгоритму антибіотикотерапії у дітей з пневмонією, зокрема призначення одного лікарського засобу замість складних комбінацій антибіотиків. Якщо донедавна у Великій Британії першою лінією антибіотикотерапії пневмонії у дітей старше п'яти років був кларитроміцин (у зв'язку з високим ризиком мікоплазмової інфекції), то у сучасних рекомендаціях стартовим антибіотиком є амоксицилін для всіх вікових груп.

Тривалість антибактеріальної терапії залежить від тяжкості пневмонії, у середньому вона становить 7-14 днів. Для лікування неускладненої пневмонії легкого ступеня достатньо 3-5 днів прийому антибіотиків.

Отже, незважаючи на те що пневмонія є однією з найчастіших причин смертності дитячого населення до п'яти років, у більшості випадків пероральна терапія амоксициліном є ефективною. Необхідно ретельно обстежувати пацієнтів на наявність маркерів важкого перебігу захворювання, від чого залежатиме подальша стратегія ведення хворого (лікування в амбулаторних або стаціонарних умовах).

Дотримання ключових принципів раціональної антибіотикотерапії повинне увійти у звичку сучасного лікаря, адже ця стратегія передбачає досягнення локальних і глобальних цілей: елімінації збудника у конкретного пацієнта та стримування поширення АР. У педіатричній практиці існує низька показань, коли повноцінне одужання дитини неможливе без прийому антибактеріальних засобів.



Продовження обговорення актуальних питань з доктором Р.Р. Расселом під час перерви

У рамках майстер-курсу PedSMART О.А. Риков акцентував увагу на веденні педіатричних пацієнтів з інфекцією сечовивідних шляхів, бактеріальним отитом, кандидат медичних наук Л.О. Раковська детально розглянула аспекти лікування БГСА-асоційованого тонзиллофарингіту в дітей.

Майстер-класи в малих групах були присвячені питанням ефективної діагностики бактеріальних інфекцій та оцінці стану тяжкості пацієнтів. Тренерами виступили кандидат медичних наук І. М. Матвієнко, кандидат медичних наук О.В. Катілов, кандидат медичних наук І.В. Романкевич.

Великий інтерес у аудиторії також викликали доповіді «Фармакокінетично/фармакодинамічна модель антибіотикотерапії в педіатрії» (доктор медичних наук М.В. Хайтович), «Спілкування з пацієнтом та його батьками/опікунами як запорука лікувального комплаєнсу» (О.А. Риков, С.О. Гапонова), «Профілактичне застосування антибіотиків в педіатрії» (доктор медичних наук А.В. Бондаренко), «Особливості антибіотикотерапії в залежності від вакцинального статусу дитини» (кандидат медичних наук Ф.І. Ланій).

Раціональна антибіотикотерапія – це не просто стратегія ведення пацієнта з бактеріальною інфекцією, це обов'язок кожного лікаря. Лише за умови розумного використання цього інструменту людство зможе вберегти революційне відкриття О. Флемінга й ефективно протистояти бактеріям. Проведення зустрічей фахівців для обговорення методів стримування АР є важливою ланкою боротьби з глобальною проблемою.

Підготувала Ілона Цюпа