

Сучасні виклики антибіотикотерапії

Проблема раціональної антибіотикотерапії та шляхи подолання антибіотикорезистентності є найбільш популярною та актуальною темою багатьох світових наукових заходів. Науково-практична конференція з міжнародною участю «V академічна школа з педіатрії», яка відбулася 15-17 жовтня у м. Львів, не стала виключенням. Трьохденний інформаційний марафон розпочався з сателітного симпозіуму (у форматі телемосту) «Сучасні виклики антибіотикотерапії», координаторами якого стали заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова, завідувач кафедри факультетської педіатрії № 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», доктор медичних наук, професор Олександр Євгенович Абатуров та завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

Проф. Г.В. Бекетова:

– Згідно з останніми доступними даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України щодо захворюваності дітей, за 2017 р. на хвороби органів дихання припадає близько 67% усіх захворювань. З усіх нозологій, що стосуються інфекційного ураження респіраторної системи, найчастішою причиною поліпрагмазії та зловживання антибіотиками є бронхіти. Якщо проаналізувати існуючі класифікації бронхіту, між даними національного Уніфікованого протоколу 2008 р. та Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10) є неспівпадіння. Відповідно до МКХ-10, виділяють гострий бронхіт, гострий бронхіоліт, неуточнений бронхіт та стан, що супроводжується свистячим диханням (wheezing). Діагноз рецидивуючий бронхіт, який згадується у Національному протоколі, в МКХ-10 відсутній.

Коментар проф. О.Є. Абатурова:

— Сьогодні серед лікарів поширена проблема неправильного трактування деяких термінів, зокрема необхідно чітко розрізняти рецидивуючу та повторну респіраторну інфекцію.

Під рецидивом інфекційного ураження дихальних шляхів слід розуміти епізоди гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), які викликаються одним і тим же збудником в одного пацієнта. Повторна респіраторна інфекція може викликатися різними збудниками. При веденні дитини, яка часто хворіє на ГРІ, педіатру необхідно визначити, з яким захворюванням він має справу, адже це впливатиме на подальшу стратегію лікування.

Основними збудниками ГРІ є віруси. На їх долю випадає 90% усіх гострих бронхітів, до 97% гострих бронхіолітів та 90% гострих обструктивних бронхітів (ГОБ). Бактерії викликають 7-8% усіх гострих бронхітів, до 2% ГОБ, внутрішньоклітинні збудники спричиняють 1-2% гострих бронхітів та <3% гострих бронхіолітів і 7-8% – ГОБ. Етіологічний спектр цих нозологій обґрунтовує стратегію утримання від рутинного призначення антибіотиків таким пацієнтам. Натомість ця концепція не спрацює у випадку затяжного бактеріального бронхіту (ЗББ).

ЗББ — це бронхіт, при якому вологий кашель на тлі нормальної або незначно підвищеної температури тіла триває понад 4 тижні. Для встановлення діагнозу ЗББ необхідно виключити стани, які супроводжуються хронічним кашлем: муковісцидоз, бронхоектазія, викликана не муковісцидозом, імунodefіцити, нейром'язові захворювання тощо. Найбільш частими збудниками ЗББ є *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. Тому наявність у дитини ЗББ є показанням до призначення протимікробних препаратів.

Проф. Г.В. Зайченко:

– Антимікробні препарати є найбільшою групою лікарських засобів, основною відмінністю якої є непостійність їх ефективності. Незадовго після появи перших протимікробних засобів з'явилося таке поняття, як резистентність мікробів. До перших антибіотиків бактерії розвивали стійкість уже через 5 років, проте чутливість бактерій до нових протимікробних препаратів знижується з ще більшою швидкістю. Переломним моментом сучасної фармакології став 2017 р., коли був зафіксований перший в історії смертельний випадок внаслідок панрезистентної інфекції.

Всесвітня організація охорони здоров'я опублікувала список основних бактеріальних патогенів, резистентність яких створює реальну загрозу людству. До нього увійшли найбільш поширені бактеріальні збудники ГРІ у дітей – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.

Зі збільшенням кількості антибіотикорезистентних штамів бактерій кількість нових молекул антибіотиків є мізерною. Крім того, навіть за умови появи на фармацевтичному ринку нового та ефективного протимікробного засобу до моменту узгодження його застосування у дітей проходить дуже багато часу, що описується поняттям «інноваційний розрив». Навіть ті протимікробні лікарські засоби з принципово новими механізмами дії, які нещодавно з'явилися на світовому фармацевтичному ринку, не дозволені для використання у педіатричній практиці.

Проф. Г.В. Бекетова:

— Без сумніву, антибіотики є одним з найбільш значущих винаходів людства, котре врятувало мільйони життів. Проте зловживання цими препаратами стало підґрунтям для виникнення нової загрози — антибіотикорезистентності.

Близько 50% усіх призначень антибіотиків є необґрунтованими та недоцільними. Ця тенденція є причиною виникнення

тяжких ускладнень у пацієнтів (антибіотикосоційованих уражень печінки та кишечника) і глобальних негативних наслідків (формування та розширення резистому – сукупності генів антибіотикорезистентності та їх попередників у мікроорганізмів).

Проф. Г.В. Зайченко:

– Важливо пам'ятати, що антибіотикам притаманний лише один ефект – антибактеріальний. За відсутності мішені (бактерії) терапевтична дія препарату відсутня, але його використання завжди буде супроводжуватися побічними реакціями. Антибіотики не знижують температуру тіла, не чинять знеболювального ефекту, не впливають на віруси та грибки. Застосування антибіотиків є доцільним лише за наявності чутливої бактеріальної інфекції.

Для проведення ефективної антибіотикотерапії необхідно враховувати як **індивідуальні особливості пацієнта**, так і **властивості антибіотику**. Ефективний протимікробний засіб характеризується низьким рівнем зв'язування з білками, низьким показником мінімальної інгібуючої концентрації-90 (МІК-90, 1 мг/л і менше свідчить про високу чутливість мікроорганізму до засобу), високою ліпо- або водорозчинністю, доброю проникною здатністю у тканини, високою концентрацією у сироватці, яка повинна бути вищою, ніж МІК-90, для збудника. Антибіотик повинен бути безпечним для пацієнта та мати зручну лікарську форму, що значно підвищує комплаєнтність лікування. Сучасні оральні протимікробні засоби не поступаються за ефективністю парентеральним формам, тому їм надається перевага у більшості випадків нетяжкого перебігу бактеріальної інфекції. Крім того, повна ерадикація збудника можлива при дотриманні пацієнтом тривалості та дозування антибіотику, що значно легше при використанні оральних лікарських форм, порівняно з парентеральними.

Проф. Г.В. Бекетова:

– Третью умовою ефективної антибіотикотерапії є урахування **чутливості збудника до препарату**. Згідно з даними Глобальної системи з нагляду за стійкістю до протимікробних засобів (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS) 2018 р., близько 500 тис. осіб у 22 країнах зіткнулися зі стійкістю до антибіотиків. Найпоширеніші резистентні бактерії – це *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.* Темпи появи нових механізмів пристосування бактерій до антибіотиків дуже швидкі. Тому основним шляхом подолання глобальної проблеми антибіотикорезистентності є раціональне використання антибіотиків.

Для призначення стартової антибіотикотерапії при бактеріальноасоційованих інфекціях дихальних шляхів у дітей проведення мікробіологічного дослідження не вважається необхідним, оскільки етіологія захворювання у більшості випадків є передбачуваною. Емпіричне лікування таких пацієнтів проводиться з урахуванням провідної ролі *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* у розвитку захворювань.

Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії 2018 р., емпірична терапія пневмонії повинна враховувати рівень вакцинації проти пневмококу та регіональну резистентність збудника до пеніциліну. Для регіонів з високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю пневмококу препаратом вибору є ампіцилін, для регіонів з низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю – цефалоспорины (J.D. Nelson). В Україні дані про регіональну резистентність *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну відсутні, а рівень вакцинації є незадовільним, тому для емпіричного лікування дітей з пневмонією обґрунтованим є застосування цефалоспоринів.

Проф. Г.В. Зайченко:

– Препарати цефалоспоринового ряду володіють широким спектром протимікробної дії, у тому числі до основних респіраторних бактеріальних патогенів, є більш стійкими до β-лактамаз (синтезуються 100% *Moraxella catarrhalis* та 50% – *Haemophilus influenzae*, стрептококками) та мають значно нижчий рівень органотоксичності порівняно з іншими класами антибіотиків.

Сьогодні виділяють 5 поколінь цефалоспоринів. Найефективнішим засобом для лікування бактеріальноасоційованої респіраторної інфекції у дітей є цефіксим, який належить до 3 покоління цефалоспоринів. Основними перевагами препарату є його висока резистентність до β -лактамаз, розширений спектр протимікробної дії (до *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter species*).



Г.В. Бекетова



О.Е. Абатуров



Г.В.Зайченко

зменшена кількість побічних явищ, низький рівень МІК. Удосконалена хімічна структура цефіксиму (за рахунок доповнення молекули третьою вінільною групою) має кращі фармакологічні властивості порівняно з попередниками. Препарат стійкий до дії соляної кислоти у шлунку, характеризується високою проникною здатністю у тканини та досягненням високої концентрації діючої речовини в органах-мішенях, яка утримується протягом тривалого часу, що дозволяє застосовувати препарат лише 1 раз на добу.

В Україні цефкісим відомий під назвою Сорцеф[®], який є першим цефалоспорином для перорального застосування. Препарат характеризується високою терапевтичною ефективністю та безпечністю, може застосовуватися для лікування амбулаторних та стаціонарних пацієнтів. Антибіотик Сорцеф[®] чинить бактерицидну дію завдяки пригніченню синтезу клітинних мембран під час розмноження бактерій.

Коментар проф. О.Є. Абатурова:

– В усьому світі спостерігається тенденція до перегляду рекомендацій щодо лікування бактеріальноасоційованої ГРІ, зокрема пневмонії. Якщо до недавнього часу препаратом першої лінії був амоксицилін у зв'язку з високою частотою чутливої до пеніцилінів стрептококової інфекції, то сьогодні спостерігається зміна етіологічного спектру респіраторної інфекції, зокрема зростання частки амоксицилінрезистентних збудників. У цьому аспекті цефалоспорины (зокрема препарат Сорцеф®) володіють найбільшим потенціалом щодо ефективного лікування бактеріальних захворювань дихальної системи.

Підготувала Ілона Цюпа

