Антибіотикотерапія у дітей з точки зору клінічного фармаколога та педіатра

Під час науково-практичної конференції з міжнародною участю «Другий академічний симпозіум з педіатрії» (1-3 березня 2018 р., м. Трускавець) значну зацікавленість аудиторії викликали доповіді з проблем антибіотикорезистентності та антибіотикотерапії у дітей, які були представлені у форматі «клінічного дуету». Розглянути ці вкрай актуальні питання з точки зору клінічного фармаколога та педіатра запропонували відомі вітчизняні вчені – завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова та завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд тез цих виступів.

Завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

– Сьогодні протимікробні препарати – це найбільш численна група лікарських засобів. Проте патогенні бактерії швидко пристосовуються до дії антибіотиків. Внаслідок цього проблема їх резистентності, полірезистентності та панрезистентності до антибіотиків набуває глобального характеру. Кожний лікар має розуміти, що ми вступаємо в «еру антибіотикорезистентності», коли від суворого дотримання принципів раціонального використання антибіотиків без перебільшення залежить доля людства.

Якщо у минулому столітті на фармацевтичний ринок щороку виводилося по 2-3 молекули антибіотиків, то у 2016 та 2017 рр. – по 1 молекулі, які не є суто інноваційними, а являють собою модифікації відомих препаратів. Проте з'явився й промінь надії: у 2015 р. з бактерії *Eleftheria terrae* (США) був виділений принципово новий антибіотик тейксобактин, який має інноваційний механізм дії. Тейксобактин має 2 мішені для знищення мікроорганізмів, серед яких є принципово нова – ліпіди клітинної стінки. У масштабних дослідженнях *in vitro* з використанням новітніх технологій не виявлено резистентності жодного збудника до тейксобактину, що без перебільшення можна вважати видатним досягненням.

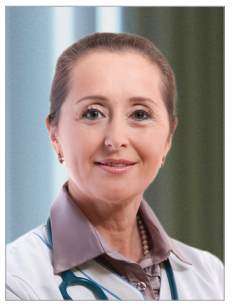
Що ж відрізняє антибіотики від інших лікарських засобів? По-перше, активність цих препаратів змінна у часі та просторі. По-друге, антибіотики діють на специфічні мішені у клітинах мікроорганізмів, які відсутні у макроорганізмі. Для деяких класів антибіотиків (карбапенемів, азитроміцину) притаманний постантибіотичний ефект (зберігається після припинення прийому препарату). На жаль, антибіотики як група лікарських засобів характеризуються високим ризиком розвитку різноманітних побічних реакцій (специфічних і неспецифічних, біологічних, токсичних тощо).

Окрім того, варто нагадати про ті властивості, які не притаманні антибіотикам, проте часто помилково їм приписуються. У разі відсутності збудника вони не забезпечують очікуваний ефект, але викликають побічні реакції. Антибіотики не знижують температуру тіла на не чинять аналгетичної, противірусної та протигрибкової дії. Призначення антибіотиків у жодному разі не може замінити санітарно-епідеміологічних заходів та адекватної хірургічної техніки (наприклад, обробки ран, лакун тощо).

Важливим досягненням фармацевтичної науки є розширення спектра антибіотиків, які доступні не лише у парентеральних, а й у пероральних лікарських формах. Це має особливе значення для педіатричної практики, оскільки збільшує можливості амбулаторного лікування, мінімізує стрес у дітей та знижує ризик ускладнень, пов'язаних з ін'єкціями. У цьому контексті привертає увагу клас цефалоспоринів. Сьогодні українські лікарі мають у своєму арсеналі вже п'ять поколінь цих препаратів, у кожному з яких доступні пероральні форми.

Найбільш збалансованими з точки зору спектра протимікробної дії є цефалоспорини III покоління, яскравим представником яких є цефіксим. Він має низку переваг завдяки вдало модифікованій хімічній структурі (7R-оксиламіногрупа та 3-вінільна група), яка дозволяє розширити спектр протимікробної дії, підвищити стійкість до β-лактамаз, значно зменшити мінімальну інгібуюючу концентрацію (MIK) та оптимізувати профіль безпеки. Цефіксим характеризується потужною бактерицидною активністю щодо широкого спектру грампозитивних та грамнегативних збудників.

Останнім часом увагу фахівців привертає європейський генеричний препарат цефіксиму Сорцеф® (виробництва компанії Alkaloid, Македонія) через його високу якість, лікарську форму (гранули для приготування пероральної суспензії), спеціально створену для педіатричної практики, та доступну вартість. Цей препарат забезпечує високі концентрації у вогнищі ураження, тому його можна застосовувати 1 р/добу (незалежно від прийому їжі). Безумовно, Сорцеф® може бути рекомендований для широкого застосування в лікуванні дітей з інфекціями дихальних та сечовивідних шляхів.



Завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

– На жаль, за останні 30 років не було створено жодної принципово нової молекули антибіотика для застосування в педіатрії. При цьому суто медичне та соціально-економічне значення антибіотиків складно переоцінити: на їх долю припадає близько чверті усіх лікарських призначень (H.J. Simon, 1987) та 30-50% витрат стаціонарів на всі лікарські засоби (N.F. Col, 1987). Проте приблизно у 50% випадків призначення антибактеріальних засобів є нераціональним або необґрунтованим (L.F. McCaig, 1995). Тому при лікуванні інфекційних захворювань ключовим є питання про необхідність застосування антибіотиків. Якщо у пацієнта є об'єктивні показання для їх призначення, надалі перед лікарем постають питання про вибір конкретного антибіотика, тривалість антибіотикотерапії, її ефективність та безпеку.

Основна мета антибіотикотерапії – це досягнення ерадикації збудника у вогнищі запалення. Сьогодні при лікуванні поширених бактеріальних інфекцій (зокрема респіраторних) застосовується емпіричний підхід, в основі якого перебуває передбачуваний спектр можливих збудників захворювання. При цьому не вважається необхідним проводити мікробіологічне дослідження. Зокрема, урахування провідної ролі в етіології респіраторної патології у дітей таких бактеріальних збудників, як *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalls*, дає педіатрам ключ до емпіричного вибору ефективних засобів антибіотикотерапії (H.H. Ramadan et al., 2015). Як відомо, саме ці три збудники мають найбільше етіологічне значення у розвитку бактеріально-асоційованого середнього отиту, риносинуситу та гострого тонзиліту. Що ж стосується етіології позалікарняної пневмонії, то у дітей її основними типовими збудниками також є *S. pneumoniae* (у 60% випадків) та *H. influenzae* (у 15-18% випадків), при цьому у дітей старше 5 років збільшується частка внутрішньоклітинних збудників – *Chlamydya pneumonia, M. pneumonia, Legionella* (до 10-15%).

Цілком зрозуміло, що антибіотик буде ефективним лише в тому разі, коли патоген до нього чутливий. Враховуючи поширеність стійких до пеніцилінів та макролідів штамів мікроорганізмів, у тому числі *H. influenzae* та *S. pneumoniae*, а також високу активність відповідних бактерій відносно β-лактамаз, у клінічній практиці для лікування дітей з гострими, хронічними та рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів лікарі дедалі частіше обирають цефалоспорини. Загалом на долю цефалоспоринів припадає майже 40% призначень антибіотиків у світі, що, безумовно, свідчить про їх високу затребуваність та довіру до них фахівців. Враховуючи те, що в Україні у календар профілактичних щеплень не включена обов'язкова вакцинація проти пневмококової інфекції, вибір пероральних цефалоспоринів як стартових антибіотиків для лікування респіраторних інфекцій бактеріальної етіології може вважатися цілком обґрунтованим.

Серед цефалоспоринів III покоління дедалі більшу увагу педіатрів сьогодні привертає бактерицидний препарат Сорцеф®, діючою речовиною якого є цефіксим. Сорцеф® можна призначати перорально 1 р/добу, що є його істотною перевагою перед парентеральними цефалоспоринами III покоління. Йому притаманний широкий спектр антибактеріальної активності (включаючи штами, що продукують β-лактамази). Цей препарат створює високі концентрації в різних тканинах та рідинах організму (слизових оболонках дихальних шляхів, тканинах мигдаликів, середньому вусі, мокротинні, сечі та ін.), що обґрунтовує доцільність його призначення при бактеріальних інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, середніх отитах та інфекціях сечовивідних шляхів.

Висока ефективність та хороша переносимість цефіксиму продемонстровані у цілій низці клінічних досліджень. Так, ефективність та безпека препарату Сорцеф® у лікуванні бактеріальної пневмонії доведені у проведеному в Македонії масштабному клінічному дослідженні за участю 832 дітей. Отримані результати переконливо підтвердили високу клінічну ефективність препарату Сорцеф® (у 92% дітей), хороший комплаєнс та низьку частоту небажаних явищ при його застосуванні (P. Minchev, 2007). Сорцеф® має доведену ефективність у лікуванні інфекцій дихальних та сечовивідних шляхів, а також середнього отиту в рамках реалізованої в Македонії масштабної програми багатоцентрових відкритих рандомізованих клінічних досліджень, у які було включено загалом 1249 пацієнтів (із них – 570 дітей віком від 6 міс до 18 років). Пероральне застосування препарату Сорцеф® виявилося ефективним у 85,5% пацієнтів із легкою та середньотяжкою формою позалікарняної пневмонії. Низька частота небажаних явищ (у 2,8% випадків) підтвердила безпеку та хорошу переносимість препарату Сорцеф®. При тяжких інфекціях нижніх дихальних шляхів виявилася високоефективною (у 88,2% хворих) ступенева терапія із пероральним застосуванням препарату Сорцеф®, на прийом якого переводили пацієнтів після 2-3 діб парентерального введення цефалоспоринів III покоління.

Така стратегія зараз широко використовується в усьому світі та дозволяє скоротити період парентерального введення антибіотиків, зменшити вартість лікування і тривалість перебування пацієнта у стаціонарі. З 2015 року цефіксим включено до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ (19th WHO Model List of Essential Medicines), які мають оптимальне співвідношення вартість/ефективність та безпека.

Підготували ***Марина Тітомір*** *та* ***Олена Терещенко***