ZU_2013_23.qxd 19.12.2013 18:40 Page 49



**І.О. Мітюряєва**, д.м.н., **О.В. Вовченко, Е.В. Рибачок**, кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Розумний вибір антибіотика – запорука успіху стартової терапії ускладнених ГРЗ

**Май мужність користуватися власним розумом!**
**І. Кант**

**Відомі клініцисти вважали, що найскладнішою частиною лікувальної справи є фармакотерапія, яка вимагає гнучкості, індивідуальної оцінки терапевтичного ефекту та побічної дії препарату на хворого, виключення шаблону. Тому за умови оптимальної ефективності особливе значення надається безпеці фармакотерапії. У зв'язку із цим у багатьох країнах світу, в т. ч. в Україні і Росії, створено національні центри з контролю безпеки лікарських засобів, реєстрації їх побічних ефектів.**

Найбільш поширеною проблемою клінічної фармакології є нераціональне використання антибактеріальних препаратів (АБП) у дітей, що призводить до погіршення стану пацієнтів, розвитку побічних патологічних процесів, виникнення лікарської стійкості і глобальної антибіотикорезистентності. Так, сьогодні у США та Канаді 30% найбільш поширених макролідів «закриті» для використання на невизначений термін. З урахуванням серйозності ситуації, що склалася, такі авторитетні організації, як Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) та Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) розробили програми і впровадили з 2011 р. проекти щодо оптимізації та безпеки застосування антибіотиків у дитячому віці.

Наразі консенсусами педіатрів, отоларингологів, пульмонологів та інших спеціалістів для попередження розвитку глобальної антибіотикорезистентності визначені основні шляхи вирішення цієї проблеми, що передбачають:

- мінімізацію призначення АБП у разі гострого респіраторного захворювання (ГРЗ) у дітей;
- неможливість застосування АБП як профілактики розвитку ускладнень ГРЗ;
- врахування даних щодо попередніх прийомів антибіотиків під час вибору препарата для антибактеріального лікування;
- необхідність правильного вибору групи АБП відповідно до ніш використання;
- суворе дотримання рекомендованого курсу антибіотикотерапії;
- адекватне визначення необхідної дози препаратів залежно від тяжкості перебігу захворювання.

На сьогодні доведено, що системна антибактеріальна терапія показана лише за наявності бактеріальних ускладнень ГРЗ та виникнення певної симптоматики (табл.).

Етіотропне лікування зазначених у таблиці можливих бактеріальних вогнищ інфекції, що ускладнюють перебіг ГРЗ, згідно з прийнятими протоколами (в т. ч. протоколами МОЗ України) передбачає вибір АБП у наступній послідовності:

- амоксицилін або амоксицилін, захищений клавулановою кислотою;
- цефалоспорини I-III покоління;
- макроліди.

Неадекватний вибір антибіотиків для стартової терапії та їх дозувань сприяє появі побічних реакцій, серед яких найпоширенішими є алергічні (прояви гіперчутливості), токсичні (нефро-, гепатотоксичність), біологічні (дисбактеріоз, формування резистентності), місцеві (тромбофлебіт, абсцеси та ін.). Серед можливих небажаних ефектів алергічні реакції є домінуючими, особливо в дитячому віці, тому серед сучасних глобальних проблем щодо безпечного застосування лікарських засобів питання алергії на АБП займають особливе місце з огляду на поширеність (у 40-50% випадків причиною алергічних реакцій є антибіотик), особливості клінічного перебігу та суттєві наслідки в аспекті зниження якості життя пацієнтів.

Серед чинників, що впливають на частоту виникнення алергічних реакцій під час застосування ліків, – медичні помилки, які, за даними ВОЗ, мають місце майже в 40% випадків. За даними американського Інституту проблем медицини, щорічно в 1,5 млн американців відмічаються ускладнення, зумовлені помилками під час призначення та прийому лікарських засобів, для 7 тис. осіб ці наслідки є фатальними. Фінансові втрати, пов'язані з необхідністю усунення цих помилок, тільки в лікарнях становлять 3,5 млрд доларів на рік. За даними ДФЦ МОЗ України, в нашій країні показник частоти помилкових призначень варіює від 28 до 39%. На жаль, подібні дослідження в Україні щодо вивчення причин виникнення побічних ефектів унаслідок нераціональних лікарських дій у разі використання АБП як стартової терапії в повному обсязі не проводилися.

Відповідність призначень національним протоколам оцінювалась нами шляхом анкетування 325 лікарів-педіатрів мм. Києва, Вінниці, Чернігова, Хмельницького, Полтави, Чернівців, Івано-Франківська, Львова, Ужгорода, Черкас на тему раціонального використання антибіотиків у стартовому лікуванні ускладнень ГРЗ у дітей. Результати анкетування показали, що під час лікування гострих тонзилітів у дітей більш ніж половина педіатрів (65,8%) як терапію першої лінії обирають антибіотики системної дії. 71% фахівців в терапії ангін використовують місцеві антибіотики та антисептики (у вигляді спреїв, таблеток для розсмоктування, розчинів для полоскання). Широко застосовуються фітозасоби для прийому всередину. Під час вибору групи антибіотиків для лікування гострих тонзилітів фахівці приблизно з однаковою частотою використовують амоксицилін/клавуланат (29%), амоксицилін (24,9%), цефалоспорини (23,7%), макроліди (16,4%).

Відомо, що, визначившись щодо необхідності антибактеріальної терапії, слід забезпечити її раціональність. Це передбачає попереднє вивчення антибактеріального анамнезу дитини. Якщо ускладненню ГРЗ передувала антибактеріальна терапія (з будь-якої причини), зростає ризик носійства резистентних штамів мікроорганізмів. Час, протягом якого зберігається негативна дія попередньої антибактеріальної терапії, точно не встановлений, тому в клінічній практиці дотримуються положення про неможливість повторного використання препарату раніше, ніж через 2-3 міс. Отже, у разі чергового загострення слід застосовувати засіб, відмінний від використаного раніше, навіть якщо той був клінічно ефективним.

Недооцінюються лікарями-педіатрами переваги введення антибіотиків у вигляді диспергованих таблеток: їх застосовують лише 28,3% фахівців, що можна порівняти з частотою призначення таблетованих препаратів – 24,2%. Основним способом введення ліків залишається використання суспензій (40,6%), які батьки часто неправильно розводять та тривало зберігають у неналежних умовах, що нерідко призводить до серйозних небажаних ефектів і незаслужено дискредитує дієвий засіб. Ін'єкційний шлях введення в амбулаторній практиці використовується у виключних випадках (5,5%), а такий перспективний метод доставки ліків безпосередньо в дихальну систему, як інгаляційний спосіб введення через небулайзери, на жаль, практично не використовується (1,4%).

Принципового значення в повсякденній практиці лікаря набуває правильний шлях введення АБП. У переважній більшості випадків, коли ускладнення ГРЗ супроводжується мінімальним інтоксикаційним синдромом, використовують сучасні антибактеріальні препарати з хорошою біодоступністю для перорального застосування (Флемоксин Солютаб, Флемоклав Солютаб). Тривалість терапії в цьому випадку становить 7 днів (тривалість періоду лихоманки та 2-3 дні після нормалізації температури тіла).

У лікуванні хронічних бронхітів в стадії загострення приблизно однаковою є частота призначень цефалоспоринів (33,2%) і амоксициліну/клавуланату (27,9%), дещо рідше використовуються амоксицилін (19,8%) і макроліди (19,1%). Таких же підходів до терапії дотримуються педіатри стосовно лікування необструктивного бронхіту із затяжним перебігом. Цефалоспоринам надають перевагу 39,3% фахівців, дещо менша кількість лікарів призначають амоксицилін/клавуланат (28,2%) та макроліди (22,4%), на останньому місці за частотою використання – амоксицилін (10,1%). У виборі способу введення антибіотиків хворим із необструктивним бронхітом зберігаються попередні тенденції: найбільш поширеним є використання суспензій (41,1%), з рівною частотою призначаються диспергувані (29,2%) і звичайні таблетки (21,6%), рідко застосовують парентеральний (6,1%) і небулайзерний методи (2%).

Інші ускладнення ГРЗ (отити, синусити, лімфаденіти) найчастіше педіатри лікують цефалоспоринами (36,4%), рідше – амоксициліном/клавуланатом (24,3%). На призначення макролідів (19,9%) і амоксициліну (19,4%) лікарі погоджуються з рівною частотою.

Вибір стартової антибактеріальної терапії для лікування інфекції нижніх відділів респіраторного тракту практично завжди здійснюється емпірично. Проте такий вибір повинен ґрунтуватися на діючих рекомендаціях з урахуванням вірогідної етіології захворювання та чутливості ймовірного збудника; крім того, необхідно враховувати низку чинників: вік дитини, індивідуальну непереносимість, позалікарняний чи внутрішньолікарняний (госпітальний)

**Продовження на стор. 50.**

**Таблиця. Симптоми бактеріальної інфекції у разі ускладнення ГРЗ**

| Симптоми | Вогнище інфекції у разі ускладнення ГРЗ | Подальша тактика |
|---|---|---|
| Тривалість захворювання і лихоманки понад 4-5 днів | Вторинна бактеріальна інфекція | Загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма та ін. |
| Біль у горлі, наліт на мигдаликах | Стрептококова ангіна | Бактеріальний посів із зіва для оцінки мікрофлори |
| Збільшення лімфатичних вузлів | Лімфаденіт | Мікробіологічне дослідження мазка із зіва; консультація стоматолога, отоларинголога |
| Біль у вусі | Отит | Отоскопія |
| Закладеність носа, що триває понад 2 тиж | Риносинусит | Рентгенографія, УЗД придаткових пазух носа |
| Задишка, токсикоз, зміна перкуторного тону над легенями, хрипи під час аускультації | Пневмонія | Рентгенографія грудної клітки. Госпіталізація |
| Диспепсичні, дизуричні прояви, набряки | Інфекція сечовивідних шляхів, пієлонефрит | Бактеріальний посів сечі; аналіз сечі за Нечипоренком; аналіз сечі за Зимницьким; УЗД нирок. Госпіталізація |
| Задишка під час фізичного навантаження, біль в області серця, слабкість, прискорене серцебиття, артралгії | Міокардит | Електрокардіографія; біохімічний аналіз крові (ревмопроби). Госпіталізація |
| Локалізований абдомінальний біль, пов'язаний з прийомом їжі, нудота, блювання, розлади випорожнень | Гастродуоденіт, панкреатит, холецистохолангіт | УЗД органів черевної порожнини; фіброгастродуоденоскопія. Госпіталізація |

ZU_2013_23.qxd 19.12.2013 18:40 Page 50



**І.О. Мітюряєва**, д.м.н., **О.В. Вовченко**, **Е.В. Рибачок**, кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Розумний вибір антибіотика – запорука успіху стартової терапії ускладнених ГРЗ

**Продовження. Початок на стор. 49.**

характер інфікування, особливості клінічної картини хвороби (типова, атипова), її перебіг (затяжний, рецидивуючий, хронічний), ефективність попередньої терапії.

За типової картини гострого бронхіту часто призначають антибіотики широкого спектра дії. Препаратом для стартової терапії згідно з національними рекомендаціями є амоксицилін. Установлена висока ефективність цього АБП проти основних збудників інфекцій дихальних шляхів – Streptococus pneumoniae, S. pyogenes (резистентність <1%), Haemophilus influenzae (резистентність <5%). Клінічний досвід доводить зручність, ефективність і безпеку використання амоксициліну у формі Солютаб. Флемоксин Солютаб завдяки новим технологіям містить мікросфери, вкриті захисною оболонкою, що забезпечує вивільнення амоксициліну лише у верхніх відділах тонкого кишечнику, високу біодоступність препарату та мінімальний вплив на мікрофлору.

У разі загострення рецидивуючого або хронічного бронхіту показаннями до призначення АБП є наявність клінічних (слизисто-гнійний або гнійний характер мокротиння, прояви інтоксикаційного синдрому) та рентгенологічних ознак активності бронхолегеневого процесу, а також виділення з мокротиння патогенної мікрофлори ($>10^5$ КУО/мл). Здебільшого виділяють S. pneumoniae (32-40%), H. influenzae, Moraxella catarrhalis як у монокультурі, так і в асоціаціях.

Недаремно дитячі кардіологи вважають великим еволюційним досягненням те, що стрептококи дотепер не виробляють пеніциліназу і ми можемо успішно лікувати ревматичні і неревматичні кардити амінопеніцилінами. Однак, незважаючи на те що численні дослідження доводять високу чутливість основних збудників бактеріальних ускладнень ГРЗ – S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis – до зазначених препаратів, цей факт недооцінюється педіатрами.

Останнім часом спостерігається зростання ролі інфекцій, викликаних патогенними збудниками, які продукують β-лактамази і здатні руйнувати β-лактамне кільце в структурі пеніцилінів і цефалоспоринів. Такий механізм захисту притаманний M. catarrhalis, H. influenzae, ентеробактеріям. Саме тому розширився діапазон застосування в клінічній практиці сполук, здатних інактивувати β-лактамазу бактерій, а саме: клавуланової кислоти (клавуланат), сульбактаму, тазобактаму (інгібіторів β-лактамаз). Створення комбінованих (захищених) препаратів дало змогу не лише зберегти активність традиційних пеніцилінів, а й суттєво розширити спектр їхньої дії щодо грамнегативних бактерій. У практиці широко застосовується комбінація амоксициліну та клавуланату. Підвищений інтерес до цієї групи антибіотиків пояснюється й тим, що з'явилися нові лікарські форми, які покращують переносимість терапії і забезпечують хорошу біодоступність препарату. Це, зокрема, Флемоклав Солютаб (амоксицилін/клавуланат), що випускається у формі диспергованих таблеток. Мікросфери містять амоксицилін і клавуланову кислоту. Максимально повне всмоктування активних компонентів у верхніх відділах тонкої кишки забезпечує швидкий ефект, а також суттєво зменшує час перебування амоксициліну та клавуланової кислоти в кишечнику, мінімізуючи їх негативний вплив на кишкову мікрофлору. Завдяки цьому значно знижується ризик діарейного синдрому, пов'язаного з побічною дією клавуланової кислоти.

Аналіз анкетування педіатрів також дозволив виявити нераціональні способи дозування антибіотиків. 70,5% лікарів застосовують середньотерапевтичні дози в лікуванні типових ускладнень ГРЗ, решта обирають тактику маніпулювання дозами. Так, майже кожен 5-й клініцист займається титруванням доз (тобто протягом перших 3 днів призначає високі дози, а потім переходить на середньотерапевтичні); 7,6% педіатрів надають перевагу проведенню первинного лікування ускладнень високими дозуваннями; близько 2% медиків для профілактики ускладнень ГРЗ використовують низькі дози або починають терапію з них, а потім, замість того щоб замінити препарат, переводять хворого на більш високі дози.

Щоб проілюструвати нераціональне дозування та використання антибіотиків резерву як стартової емпіричної терапії, наводимо кілька клінічних прикладів.

**Вікторія М., 9 міс,** госпіталізована з діагнозом гострого обструктивного бронхіту середньої важкості, ДН 0-I ст., гострого аденоїдиту. Хворіє близько 20 днів; спочатку з'явився нежить, підвищилася температура тіла до 38 °С. Через 2 тиж стан погіршився – виникли кашель, задишка, повторне підвищення температури тіла. У зв'язку із цим отримувала 3-денну терапію азитроміцином, яка не забезпечила покращення стану. Протягом останніх 3 міс антибіотикотерапія не призначалась.

Результати обстеження. Загальний аналіз крові: ШОЕ 2 мм/год, рівень лейкоцитів $17,3\times10^9$/л (поліморфноядерних 1%, сегментоядерних 23%, еозинофілів 1%, моноцитів 5%, лімфоцитів 70%), рівень тромбоцитів $510\times10^9$/л.

Рентгенографія ОГП: ознаки лівосторонньої середньодольової пневмонії.

Призначене лікування. В умовах стаціонару використовувалась комплексна терапія (цефтріаксон в/в, амброксол в/в, преднізолон в/в, дротаверин в/в, лоратадин перорально, йогурт, багатокомпонентний комбінований фітозасіб, карбоцистеїн, інгаляції комбінованого препарату (іпратропій бромід / фенотерол гідробромід), УФО зіва, електрофорез з еуфіліном).

**Анастасія А., 6 років**, госпіталізована з діагнозом гострої двосторонньої вогнищевої полісегментарної пневмонії. Скарги на підвищення температури тіла до 38,5 °С, малопродуктивний кашель, знижений апетит. Хворіє близько 10 днів. Отримувала азитроміцин курсом 3 дні, потім 5-денне лікування цефподоксимом. Лихоманка зберігалася протягом усіх днів хвороби, кашель спочатку був сухий, потім трансформувався у вологий, малопродуктивний. З анамнезу відомо, що протягом останніх 5 міс дитина антибіотиків не отримувала.

Результати обстеження. Загальний аналіз крові: рівень гемоглобіну 138 г/л, кількість еритроцитів $4,49\times10^{12}$/л, тромбоцитів $246\times10^9$/л, лейкоцитів $9,4\times10^9$/л (поліморфноядерних 6%, сегментоядерних 49%, еозинофілів 3%, лімфоцитів 37%, моноцитів 5%), ШОЕ 21 мм/год.

Призначене лікування. В умовах стаціонару використовували цефтріаксон в/в, інфузійний розчин, що містить електроліти, ацетилцистеїн в/в, амброксол в/в, дипіридамол, лоратадин, йогурт.

**Анастасія І., 2 роки**, госпіталізована з діагнозом гострої негоспітальної правосторонньої нижньодольової пневмонії середньої важкості, ДН 0 ст., гострого лівостороннього гнійного середнього отиту. Стан дитини погіршився близько 7 днів тому. Спостерігався гострий початок захворювання – підвищення температури тіла, поява продуктивного кашлю, млявість. Лікувалась амбулаторно: отримувала азитроміцин курсом 3 дні, відхаркувальні засоби, що не супроводжувалося покращенням стану. За даними анамнезу протягом останніх 6 міс дитина не хворіла, ліків, у т. ч. антибіотиків, не отримувала.

Результати обстеження. Загальний аналіз крові: рівень тромбоцитів – $324\times10^9$/л, лейкоцитів $12,6\times10^9$/л (поліморфноядерних 3%, сегментоядерних 45%, еозинофілів 1%, моноцитів 8%, лімфоцитів 43%), ШОЕ 40 мм/год.

Рентгенографія ОГП: правостороння нижньодольова пневмонія.

Призначене лікування: цефтріаксон в/м, лоратадин, амброксол, препарат на основі екстракту листя плюща, ібупрофен, засіб, що містить молочнокислі бактерії.

Усім трьом пацієнтам не була призначена адекватна стартова антибіотикотерапія, в подальшому їм знадобилася госпіталізація з призначенням парентеральних АБП, а в деяких випадках – і системних глюкокортикоїдів.

Наведені клінічні ситуації ілюструють дані статистичного аналізу анонімного анкетування 325 лікарів-педіатрів, який дозволив об'єктивізувати і зафіксувати помилковий і часто шаблонний підхід до застосування антибіотиків.

Необхідно пам'ятати, що тактика маніпулювання дозами АБП або їх титрування згубно діє на організм дитини, призводить до хронізації інфекції і виникнення в подальшому тривалої медикаментозної стійкості. Важливо, щоб відповідно до анамнезу і важкості стану хворого вже на початковому етапі було правильно вибрано групу антибіотиків і визначено адекватну дозу. Можливо, сьогодні, в еру загальної антибіотикотерапії, в цьому і полягає головна місія лікаря.

Анкетування показало, що курс лікування АБП оптимальної тривалості (7 діб) у разі ускладненого перебігу ГРЗ у дітей вдається провести лише в половині випадків (50,5%) з причин незгоди та низького комплаєнсу батьків. Менш ніж у третині випадків (29,7%) вдається провести 5-денний цикл антибактеріальної терапії. Решта хворих лікується не більше 3 днів (16,8%). 2,5% педіатрів призначають прийом АБП тривалістю 10 днів і більше, не беручи до уваги дані про токсичність тривалого лікування.

## Висновки

1. Анонімне масштабне анкетування українських лікарів амбулаторної практики показало, що в терапії таких ускладнень ГРЗ, як гострі тонзиліти, надається перевага призначенню місцевих АБП та антисептиків; як стартова терапія нераціонально часто використовуються цефалоспорини (23,7%) та макроліди (22,4%).
2. Дослідження визначило, що основним способом введення антибіотиків у домашніх умовах за наявності ускладнень ГРЗ залишається використання суспензій (понад 40% випадків), що часто супроводжується соціально-медичними проблемами; недооцінюються новітні, більш безпечні й ефективні технології доставки ліків до вогнищ інфекції (наприклад, у вигляді диспергованих таблеток).
3. Доведено, що всупереч національним рекомендаціям, які регламентують пріоритетне емпіричне призначення амоксициліну, педіатри у лікуванні пацієнтів із ускладненнями ГРЗ (отитами, синуситами, лімфаденітами, необструктивними бронхітами із затяжним перебігом) використовують переважно цефалоспорини (39,3% випадків), приблизно 20% фахівців – макроліди, що відносяться до антибіотиків резерву.
4. Встановлено, що оптимальний 7-денний курс антибіотикотерапії проводить тільки половина лікарів, третина використовує 5-денне лікування; необґрунтовано популярним (16,8% випадків) залишається 3-денна схема терапії.
5. Анкетування педіатрів дозволило визначити нераціональні способи дозування антибіотиків у практиці майже третини лікарів: використання занадто високих або низьких доз на тлі їх титрування, що призводить до хронізації інфекції, формування індивідуальної медикаментозної стійкості та глобальної популяційної антибіотикорезистентності.
6. Для забезпечення раціонального призначення АБП у педіатричній практиці необхідно більш чітко контролювати дотримання алгоритмів лікування респіраторних інфекцій, затверджених протоколами МОЗ України, ініціювати освітні програми для лікарів, спрямовані на розуміння важливості збереження ефективних антибіотиків для суспільства в цілому і кожної конкретної дитини зокрема.

Список літератури знаходиться в редакції.