

Антибіотикотерапія в педіатрії: поліпрагмазія та профілактика побічних реакцій

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «VI академічна школа з педіатрії», яка відбулася в м. Трускавці, у форматі міждисциплінарного тріо на тему раціональної фармакотерапії та антибіотикотерапії (АБТ) у дітей дискутували провідні вітчизняні та міжнародні експерти.



Заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова нагадала присутнім етіологію інфекційних запальних захворювань органів дихання, розповіла про ключові підходи до стартової емпіричної АБТ

згідно міжнародних стандартів та наслідки зловживання антибіотиками (АБ).

— Незважаючи на прихід весни, в країні зберігається високий рівень захворюваності на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) з ураженням як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів. Найбільше лікарів первинної ланки непокоїть пневмонія, незалежно від можливих збудників розвитку патології (бактерії, віруси, найпростіші мікроорганізми, грибкова флора, мікст-інфекції). Пневмонії бувають різні за етіологією, патогенезом і морфологічною характеристикою гострих вогнищевих інфекційно-запальних захворювань легень з переважним включенням у патологічний процес респіраторних відділів та обов'язково наявністю внутрішньоальвеолярної запальної ексудативної реакції. При появі у дітей фізикальних критеріїв синдрому ущільнення легеневої тканини — вкорочення перкуторного звуку, гучних дрібно- чи середньопухирчастих хрипів, бронхіального дихання, крепітації — і встановленні клінічного діагнозу пневмонія перед лікарем постає складний вибір щодо призначення адекватної АБТ.

Ще однією патологією, що супроводжується появою сухих, а згодом і вологих хрипів, є бронхіт. Етіологічним чинником гострого бронхіту в основному є віруси. Відносно новою клінічною формою, включеною до міжнародних керівництв з кашлю, став затяжний бактеріальний бронхіт (protracted bacterial bronchitis), який є тривалою або постійною інфекцією дихальних шляхів і характеризується щоденним продуктивним кашлем без/з незначним підвищенням температури тіла понад 4 тижні у дітей з порушенням сну, зниженням толерантності до фізичних навантажень за відсутності іншої органічної патології. У багатьох пацієнтів такий стан є вторинним порушенням мукоциліарного кліренсу, що створює нішу для насадження бактерій, ймовірно, у вигляді біоплівки (V. Craven et al., 2013). Саме при затяжних бактеріальних бронхітах, асоційованих з так званою пекельною трійцею — *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) та *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), показаний прийом АБ. Серед усіх нозологій у педіатрії саме бронхіти є найчастішою причиною поліпрагмазії та зловживання АБ (А.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, 2011).

Згідно з даними Європейського нагляду за вживанням антимікробних препаратів (ESAC-Net), щоденне амбулаторне використання АБ у 20 європейських країнах (1999-2017) становить від 10,3 DDD (Нідерланди) до 34,6 DDD (Греція), де DDD — це кількість визначених добових доз на 1000 жителів. Зловживання АБ супроводжується такими важкими/глобальними негативними наслідками, як медикаментозно-індуковані ураження кишечника та печінки, формування та розширення резистому. Частота розвитку антибіотикасоційованої діареї у дітей залежно від групи АБ складає: кліндаміцин — 20-30%, амоксициліну клавуланат — 10-25%, ампіцилін — 5-10%, цефалоспориноліди — 4-9%, макроліди — 2-5%, фторхінолони — 1-2%. Проспективне спостереження DILIN основною причиною медикаментозно-індукованого ураження печінки вважає антимікробні препарати (N. Chalasani et al., 2015). Глобальним побічним негативним ефектом при використанні АБ є насамперед формування резистентності членів мікробіому (резистом). Отже, сьогодні важливе завдання медичної спільноти полягає у призупиненні розширення резистому, щоб люди повністю не втратили чутливість до існуючих АБ. У цьому контексті лікар першої ланки не повинен призначати антимікробні препарати тоді, коли вони не потрібні.

28.04.2017 набув чинності наказ МОЗ України № 1422 від 29.12.2016, який дозволяє українським лікарям використовувати у своїй роботі міжнародні рекомендації. Тепер українські спеціалісти мають змогу користуватися тими ж інструкціями, що і фахівці провідних зарубіжних установ. Згідно з сучасними підходами до стартової АБТ при бактеріально-асоційованій респіраторній патології у дітей мікробіологічне дослідження не вважається необхідним, оскільки етіологія більшості випадків захворювань є передбачуваною. Вибір АБ проводиться емпірично, з урахуванням провідної ролі *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* в етіології бактеріально-асоційованих захворювань (H.H. Ramadan et al., 2015). За даними Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (2018), стартова емпірична терапія пневмонії має враховувати регіональний рівень вакцинації проти пневмокока та стійкості *S. pneumoniae* до пеніцилінів. У регіонах з високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю рекомендовано застосовувати ампіцилін/амоксацилін. У регіонах з низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю стартують з цефалоспоринолів. Цефотаксим або цефтріаксон призначають також для лікування стаціонарних пацієнтів, інфікованих пневмококами, стійкими до пеніциліну, при серйозних інфекціях або тим, хто не повністю імунізований проти пневмокока PCV13. Оральна АБТ пневмонії, спричиненої *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, може бути успішною за допомогою амоксициліну/клавуланату у щеплених проти *S. pneumoniae*, *H. influenzae* або цефіксиму, цефподоксиму, цефуросиму, цефдиніру за відсутності вакцинації. При підозрі на мікоплазмоз етіологію пневмонії, особливо у дітей шкільного віку, додається азитроміцин.

Отже, ключовим моментом раціональної АБТ у світі є рівень вакцинації проти пневмококів, який в Україні залишається достатньо низьким, оскільки щеплення від цього збудника є лише рекомендованим, але не обов'язковим, та регіональний рівень стійкості, який у нас не визначається взагалі.



Завідувачка кафедри клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко зосередила увагу на раціональній фармакотерапії та безпеці використання лікарських засобів (ЛЗ) у дітей:

— Внаслідок лікарських помилок, закорема неправильного призначення ЛЗ, тільки в США щорічно страждає близько 1,3 млн осіб. За частотою летальних випадків ятрогенні ускладнення займають 4 місце, забираючи життя більше 100 тис. осіб щорічно. У 2017 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) поставила амбітне завдання — за 5 років вдвічі зменшити смертність внаслідок неправильного застосування ліків.

Кожному лікарю важливо усвідомити, що не існує медичних препаратів без побічних ефектів (В.Т. Чумак, 2009). У жовтні 2017 року стартувала глобальна кампанія ВООЗ «Ліки без шкоди», у фокусі уваги якої опинилися крайні вікові групи. Наразі виділяють 2 вікові категорії пацієнтів із групи ризику за розвитком побічних реакцій, для яких встановлюються особливі режими дозування — діти і літні люди. Для препаратів з уже затвердженими показаннями (крім вакцин) використовують чотирьохступеневий розподіл дітей для клінічних досліджень (КД) та режиму дозування ліків: діти віком до 2 років, 2-6 років, 6-12 років, 12-18 років (Б.К. Романов, 2019). І хоча всі зареєстровані препарати проходять ретельне тестування до реєстрації, однак далеко не всі ЛЗ досліджуються в популяції дітей та вагітних. Тільки 4,5% усіх проведених КД проходять за участю дітей. У неонатології до 90% ЛЗ не проходили клінічних досліджень у відповідній популяції немовлят (I. Choonaga et al., 2002).

Шлях до безпеки починається з усвідомлення фармацевтичним виробником необхідності особливо ретельних підходів до розробки та виробництва лікарських

засобів для дітей, зі змін у фармацевтичному законодавстві відносно педіатричних ліків.

2007 рік ознаменувався значними подіями в педіатричних КД. У березні Комітет експертів ВООЗ з відбору та використання основних ЛЗ запропонував Виконавчому комітету розглянути можливість створення підкомітету для встановлення вимог проведення педіатричних КД, поліпшення безпеки та ефективності ЛЗ для дітей, сприяння розробці та широкому доступу до дитячих ЛЗ, забезпечення етичних КД високої якості, поліпшення інформації щодо застосування ЛЗ у дитячій популяції без зайвих дитячих КД і затримок у реєстрації ЛЗ для інших вікових груп. Також були введені пільги для виробників дитячих ліків, що призвело до збільшення кількості розробок в області педіатричної фармакології, технології дитячих лікарських форм, стимулювання КД за участю дітей, видання дитячих формулярів, посібників. На сьогодні розробка дитячих ліків стимулюється й жорстко контролюється. ВООЗ і ЮНІСЕФ (United Nations Children's Fund, UNICEF) вживають необхідних заходів щодо поліпшення ситуації з критичною нестачею ліків для дітей.

Основні причини, які призводять до ризиків фармакотерапії у дітей, включають: недотримання режимів дозування, призначення і використання надмірної кількості ЛЗ (поліпрагмазія, синонім «поліфармація»), неналежне використання АБ, надмірне використання ін'єкційних форм ЛЗ, призначення ЛЗ поза інструкцією (off-label), нехтування клінічними рекомендаціями, заснованими на даних доказової медицини. Дефіцит ЛЗ, дозволених до використання у дітей, змушує лікарів-педіатрів вдаватися до практики використання ЛЗ з порушенням приписів офіційно дозволених інструкцій (М.М. Saiyed et al., 2015; J.R. Bellis et al., 2013). Тільки 25% ЛЗ можуть вважатися безпечними та одночасно дієвими для дітей. За статистикою, дітям призначають 54% не ліцензованих і відповідним чином не маркованих препаратів. Більшість побічних реакцій у дитячій популяції зумовлена дією популярних ЛЗ, наприклад АБ, що широко використовуються в педіатрії. Побічні ефекти є причиною припинення терапії у 50% пацієнтів і вимагають лікування в третині випадків. При призначенні таких ЛЗ побічні реакції реєструються в 6% випадків у порівнянні з 3,9% при правильному застосуванні (В.К. Таточенко, 2007).

Найчастіше побічні реакції у дітей (Б.К. Романов, 2018) викликають протиінфекційні засоби системної дії (61,6%), препарати, що регулюють функції нервової системи (13,2%), і засоби для лікування шкіри (10,5%).

За оцінками експертів ВООЗ 2014 р., для 75% дитячих захворювань не існує спеціальних педіатричних ЛЗ, а понад 50% фармакологічних засобів офіційно не дозволені для застосування у дітей (unlicensed) або не застосовуються відповідно до інструкції щодо застосування препарату (off-label), а саме: використання ЛЗ у віці, офіційно не дозволеному в інструкції; призначення препаратів за незареєстрованими показаннями; застосування при наявності протипоказань; використання в дозах, на які робиться посилання в інструкції до ЛЗ; порушення кратності і тривалості застосування; призначення несприятливих лікарських комбінацій; застосування за по вказанню в інструкції шляху введення препаратів; порушення цілісності неподільного лікарської форми; використання деяких ЛЗ без попереднього введення пробної дози. Від 1/3 до 1/2 несприятливих побічних реакцій на ЛЗ у педіатричній практиці обумовлені unlicensed або off-label призначеннями. Частота нерегламентованих призначень становить близько 50% при лікуванні дитини в стаціонарі і понад 10% в амбулаторних умовах (А.Р. Титова, 2017). Дослідження, проведені в європейських країнах, показали, що 1/3 госпіталізованих дітей і до 90% новонароджених пацієнтів отримують ліки не відповідно до інструкції (I. Choonaga et al., 2002). Серед основних off-label призначень у 80% госпіталізованих дітей відмічають надлишкове використання симптоматичних засобів (деконгестантів, відхаркувальних препаратів, муколітиків, антипіретиків), гепатопротекторів, ноотропів, біопрепаратів, вітамінів, не кажучи вже про імуномодулювальні, загальнозміцнювальні, стимулювальні засоби, зловживання ін'єкціями, внутрішньовенними введеннями рідини дітям, зокрема, з бронхолегеневою патологією. Дуже гостро ця проблема стоїть у відділеннях інтенсивної терапії, особливо новонароджених, де ліки поза інструкцією призначаються

в 1,2-99,7% випадків. Найбільш поширеними серед нерегламентованих призначень були (S. Balan, 2018; H. Nir-Neuman, 2018; S. Gerrard, 2019) доза (7,1-73,1%), вік, склад препарату (3,6-100%).

Отже, ефективність та безпечність ліків у педіатричній практиці прямо залежить від анатомо-фізіологічних особливостей дитячого організму, порушення дозування, кратності й термінів фармакотерапії, призначення ліків off-label, нераціональної взаємодії ЛЗ між собою та їжею, обмеження вибору лікарської форми, фармацевтичних особливостей ЛЗ для дітей, нераціонального призначення фітопрепаратів (А.М. Куянцева, 2013). Внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей фармакологічна відповідь у дітей може значно відрізнятись від такої у дорослих, насамперед через незрілість систем абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ЛЗ. Вікові особливості фізіологічних процесів чинять значний вплив на чутливість до ЛЗ, що необхідно враховувати як при виборі самого препарату, так і шляху його введення та режиму дозування. Разом із хронологічним віком велику роль відіграє гестаційний вік; ступінь недоношеності може впливати на ефект ЛЗ, які вводяться, а також на вірогідність і характер побічних реакцій.

Лікарям-педіатрам країн пострадянського простору властива тенденція до поліпрагмації. Часто в стаціонарах одночасно призначають 5-8 ЛЗ, а в палатах інтенсивної терапії – до 15-25. Взаємодія ЛЗ у дітей небезпечна у випадку застосування 5 і більше препаратів системної дії, що впливають на ферменти метаболізму та транспортери ліків. До інших факторів ризику негативних ефектів з боку ЛЗ належать: висока потенція/ефективність, широке застосування в клініці, вплив на функції життєво важливих органів, вузький терапевтичний індекс, зв'язок із білками крові більше ніж на 90%, інтенсивний печінковий метаболізм, невідповідна лікарська форма (А.Р. Титова, И.Л. Асєцкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов, 2017).

Вибір лікарської форми в дитячій практиці визначається смаковими якостями, складом допоміжних речовин, зручністю застосування для дитини та батьків, надійністю дозування (найбільш небезпечні в плані розвитку побічних реакцій недозовані ЛЗ – мікстури, краплі, мазі, розчини для полоскання горла, відвари, настої), правильно вибраним шляхом і методом введення ліків, наявністю маркування і пристосуванням для дозування, захистом від випадкового проковтування дитьми, прийнятним терміном зберігання (V. Ivanovska, С.М. Rademaker, 2014; Y. Thabet, 2018). Важливою проблемою, яку необхідно вирішити при розробці нових лікарських форм, є забезпечення точності їх дозування при гнучкому режимі дозування. Сьогодні у педіатрії існують нові розробки з використанням інноваційних платформних технологій, наприклад, мінітаблетки та ородисперсні препарати.

Принципи призначення АБ у педіатрії з позиції фармакологічної безпеки включають правило 4 «П»: правильний препарат, правильний шлях введення, правильна доза, правильна тривалість лікування.

Цефалоспорины – одна з найефективніших та безпечних груп АБ в педіатрії. Згідно з прогнозами клінічних фармакологів, найбільш динамічними будуть розробки та вихід на ринок нових цефалоспоринов III покоління. Цефіксим – перший цефалоспорин III покоління для перорального застосування, для якого характерна висока терапевтична ефективність і безпека лікування в умовах стаціонару та амбулаторної практики, бактерицидна дія, пов'язана з пригніченням синтезу пептидогліканів клітинних мембран під час розмноження бактерій. На ринку України добре зарекомендував себе препарат цієї групи Сорцеф® фармацевтичної компанії «Алкалоїд». Модифікована хімічна структура цефіксиму (Сорцеф®) має покращені мікробіологічні характеристики, що забезпечує розширений спектр антибактеріальної дії, більшу резистентність до низки β-лактамаз, зменшену кількість побічних ефектів, достовірне зниження мінімальної інгібуючої концентрації, підвищену резистентність до соляної кислоти (ефективне пероральне застосування), добре проникнення та високу концентрацію в тканинах, що дозволяє приймати цей ЛЗ 1 раз на добу. Препарат проявляє значну антибактеріальну активність щодо грампозитивних (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) та грамнегативних мікроорганізмів (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp.). Препарат Сорцеф® клінічно ефективний при лікуванні інфекцій «пекельної трійці», має високий ступінь стабільності в присутності β-лактамаз. Цефіксим створює високі концентрації в різних тканинах і рідинах організму (слизова оболонка бронхів та мокротиння >2,4 мкг/л, нирки 0,5 мкг/л, мигдалики 0,23-0,8 мкг/л, середнє вухо 1,3-1,4 мкг/л), що обґрунтовує доцільність

використання цього ЛЗ при запаленні верхніх і нижніх дихальних шляхів, середніх отитах, інфекціях сечовивідних шляхів (А. Gladki, 2013). На відміну від макролідів, препарат виявляє активність як проти стрептококів, так і проти гемофільної палички.

Міжнародними дослідженнями також доведено, що цефіксим більш ефективний у профілактиці рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, ніж нітрофурантоїн. Цефіксим – препарат вибору для лікування бактеріально-асоційованих захворювань у дітей з інфекцією Епштейн – Барра, оскільки при використанні амінопеніцилінів можливе формування імунокомплексної патології нирок. Зручна лікарська форма препарату Сорцеф® у вигляді гранул для приготування суспензії, що приймається перорально, для дітей від 6 місяців та таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для пацієнтів старше 12 років; відсутність залежності від прийому їжі; кратність застосування 1 раз на добу – усе це забезпечує високий комплаєнс до АБТ. Отже, педіатричними перевагами препарату Сорцеф® є ефективність щодо клінічно значущих збудників, безпечність у педіатричній практиці, наявність адаптованої дозованої дитячої лікарської форми, однократний прийом ЛЗ, фізіологічний шлях виведення (препарат виводиться в основному в незміненому вигляді з сечею), низький ризик формування резистентності збудників, відсутність залежності від прийому їжі, економічна доступність.

Дитячий пульмонолог, професор П. Переновська (Болгарія) доповнила виступ доповіддю про європейські рекомендації з АБТ при ГРІ та інфекціях сечовивідних шляхів у педіатрії з позиції доказової медицини та власного досвіду. Професор навела світову статистику, яка показує, що 75% антибіотиків в амбулаторній практиці призначаються для лікування ГРІ, а 95% лікарів підтвердили, що іноді призначають антимікробні препарати без впевненості в їх необхідності. 17 січня 2020 року ВООЗ опублікувала 2 нові доповіді, де визнала бактеріальну резистентність глобальною проблемою та навела невтішні дані щодо стійкості штамів *S. pneumoniae* до амоксициліну в 55% ізоляту з середнього вуха, 53% пазух носа та 48% – носоглотки; зростання за останні роки кількості штамів *H. influenzae*, які продукують β-лактамазу, до 30-35% (M.R. Jacobs et al., 2004). Тому цефіксим, пероральний цефалоспорин III покоління, може бути призначений як емпірична терапія для лікування позагоспітальних інфекцій дихальних та сечовивідних шляхів. Для збереження ефективності АБ необхідно впровадження програми раціонального застосування антимікробних препаратів SMART, проведення широкомасштабної кампанії з вакцинації (НіВ, пневмококи, грип), ефективне навчання лікарів та інформування населення для припинення неконтрольованого прийому АБ, використання пробіотиків для контролю за резистентністю.

Підготувала Вікторія Бандалетова





СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР





СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим;
Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група, Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-зальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистуретрит; неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених щиститів курс лікування становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Булвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

