



УДК 615.779.9-053.2

КРЮЧКО Т.О., ТКАЧЕНКО О.Я.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

## ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В ПЕДІАТРІЇ

**Резюме.** У статті висвітлені проблеми антибіотикорезистентності основних збудників бактеріальних інфекцій у дітей, механізми виникнення та шляхи її подолання. Автори акцентують увагу на необхідності раціонального призначення антибіотиків в еру зростаючої антибіотикорезистентності.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, педіатрія.

Сьогодні не таємниця, що антибактеріальна терапія — один із найбільш суперечливих розділів фармакотерапії. Які антибіотики краще призначити хворому і в якій дозі? Як своєчасно визначити, чи ефективний препарат? Як призначити найбільш безпечне лікування? Ці питання хвилюють лікарів усіх спеціальностей, оскільки з інфекційною патологією регулярно доводиться стикатися усім нам. І кожного разу, незважаючи на масу існуючих рекомендацій, протоколів, стандартів, присвячених антибактеріальній терапії, формувати ту чи іншу тактику ведення хворого доводиться індивідуально.

Впродовж усієї своєї історії людство потерпало від інфекційних захворювань, які, будучи однією з провідних причин смерті, забрали мільйони людських життів. Навіть після того, як було встановлено, що інфекцію викликають хвороботворні мікроорганізми, тривалий час не існувало ефективних засобів для їх лікування. За даними Г.Б. Капітана, прогрес у терапії інфекційних захворювань настав лише тоді, коли вчені навчилися використовувати в своїх цілях таке явище, як антибіоз (антагонізм) бактерій [1]. Справа в тому, що бактерії, так само як і інші живі істоти, змушені вести між собою боротьбу за існування. І основною зброєю в цій боротьбі є спеціальні речовини (антибіотики), які виробляються одними видами бактерій і згубно діють на інші види.

Проте дуже скоро з'ясувалося, що святкувати перемогу над хвороботворними мікроорганізмами рано; перевага людини над природою вийшла ілюзорною. Більше того, питання про те, хто кого зможе побороти — ми мікроорганізми або вони нас, — набуло несподіваної і драматичної гостроти. Величезний вибір антибактеріальних препаратів, що з'явився, тільки ускладнив завдання. Масове і безконтрольне (дотепер в аптеках можливий безре-

цептурний продаж антибіотиків, що за сучасними міжнародними правилами абсолютно неприпустимо), а часто і нераціональне їх застосування призвело до виникнення мутацій і резистентності бактерій у небачених раніше масштабах.

У розвинених країнах світу зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів розглядають як загрозу національної безпеки [2]. Єдиним виходом на сьогодні є раціональне використання вже наявних у нашому арсеналі антибіотиків, що дозволить не тільки стримувати зростання резистентності до них мікроорганізмів, але й підвищувати ефективність лікування інфекційних захворювань. У розрізі проблеми антибіотикорезистентності і боротьби зі збудниками інфекційних захворювань доречно пригадати слова професора факультету генетики і мікробіології Женевського університету Jean-Claude Pechere (2002): «Бактерії правлять світом, вони є домінуючою формою життя. Давайте пам'ятати про основний урок легенди про Давида і Голіафа. Щоб успішно боротися з бактеріями, потрібно навчитися поводити себе так, як вони. А бактерії завжди живуть і взаємодіють у популяції, для них характерні глобальні і скоординовані дії» [3].

Еволюцію антибіотикорезистентності наочно демонструє процес формування стійкості *S.aureus* до основних класів антибактеріальних препаратів. У 1943 р. в клінічну практику було впроваджено пеніциліни, проте вже через рік їх активного застосування з'явилися перші повідомлення про резистентні штами стафілококів. У 1960-х роках було створено метицилін, а вже в 1970-х з'явилися метицилінрезистентні стафілококи. Поява ванкоміцину дозволила вирішити цю проблему, проте в 1997 р. було відмічено перші випадки помірної стійкості до препарату, а в 2002 р. з'явилися повністю ванко-

міцинрезистентні штами. Таким чином, проблема резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів є основним стимулом для створення нових антимікробних агентів.

Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків прийнято поділяти на природну і набуту. Природна стійкість пояснюється відсутністю у мікроорганізму мішені для дії антибіотика. Класичним прикладом природної резистентності є нечутливість мікоплазм до  $\beta$ -лактамних антибіотиків через відсутність у бактерій клітинної стінки (основної мішені  $\beta$ -лактамів). Набута резистентність виникає в процесі природного відбору. У результаті мутації або передачі генетичного матеріалу від інших мікроорганізмів за допомогою плазмід бактеріальна клітина може набувати резистентності до одного або декількох класів антибіотиків. На даний час відомо декілька основних механізмів антибіотикорезистентності: ферментативна інактивація антибіотика, у першу чергу за допомогою  $\beta$ -лактамаз, порушення проникності зовнішньої клітинної мембрани, модифікація мішені переважно за рахунок мутації, активне виведення (ефлюкс) антибіотика з бактерійної клітини через клітинні канали [2].

Саме тому проблема подолання стійкості мікроорганізмів до препаратів, що найчастіше використовуються в клінічній практиці, сьогодні є такою актуальною. На жаль, ситуація, що склалася, багато в чому викликана безвідповідальним ставленням усього суспільства (як хворих, так і лікарів) до антибактеріальних препаратів. Злий жарт зіграла з нами звичка самостійно приймати антибіотики з будь-якого приводу, при щонайменшому натяку на інфекцію. За оцінками американських учених, у кожному другому випадку антибіотики приймаються невинувато або без рекомендації лікаря [4].

Традиційним підходом до антибактеріальної терапії в педіатрії є початок емпіричного лікування з «простих» антибіотиків, при цьому «більш сильні» препарати широкого спектра залишаються як резерв для пацієнтів, стан яких прогресивно погіршується, а також для тих, у кого було виявлено резистентні штами мікроорганізмів. Але чи завжди це забезпечує адекватність антибіотикотерапії? Відповідна антибіотикотерапія — це такий режим лікування, який забезпечує клінічне і бактеріологічне одужання [5]. Її обов'язкові умови:

— спектр дії антибактеріального препарату відповідає вірогідному збуднику;

— антибіотик здатний подолати механізми набутої резистентності, що є в патогенного мікроорганізму;

— вибраний режим дозування забезпечує створення у вогнищі інфекції такої концентрації антибактеріального препарату, яка сприяє швидкій загибелі збудників.

Таким чином, необхідно досягти раціонального балансу між забезпеченням максимального ефекту й надмірним використанням препаратів. Саме

тому існують загальні підходи, що мають уніфікований характер, оскільки чітко довели свої переваги в численних дослідженнях згідно з вимогами доказової медицини. До таких підходів можна зарахувати, зокрема, принцип ступінчастої антибіотикотерапії (sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy). Ступінчаста терапія актуальна при важкому перебігу захворювання і полягає в тому, що лікування повинне починатися з парентерального введення ефективного антибіотика, а при поліпшенні клінічного стану пацієнта необхідно в максимально короткі строки перейти на пероральний шлях прийому цього ж препарату [6]. Цікаво, що цей термін широко використовується тільки протягом останніх років, хоч вона довела свою доцільність уже декілька десятиліть тому. Очевидно, вчені і практичні лікарі все більше звертають увагу не тільки на ефективність терапії, але й на додаткові її характеристики — зручність для пацієнта, фармакоеконімічні переваги. Поза сумнівом, ефективність лікування повинна бути першочерговою і найголовнішою умовою, проте чому б не врахувати ці додаткові важливі чинники, що дозволяють зробити лікування пацієнта більш комфортним.

На сьогоднішній день найбільший відсоток серед усієї інфекційної патології дитячого віку становлять інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (понад 90 %). На жаль, нерідко саме гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є підставою для призначення антибіотиків. Проте загальновідомо, що ГРВІ в дитячому віці перебігають переважно у вигляді риніту, катаральних форм назофарингіту, ларингіту, бронхіту або трахеїту, зумовлених вірусами, при яких антибіотикотерапія не показана [7]. Антимікробна терапія не є необхідною в дітей з інфекцією, викликаною респіраторно-синцитіальними вірусами, вірусами грипу, парагрипу, аденовірусами та ін. Але в реальному житті антибіотики для лікування цих захворювань застосовуються. Зокрема, найчастіше антибіотики призначають дітям із респіраторною патологією в амбулаторних умовах (ГРВІ — 48 %, гострі тонзиліти — 11 %, гострі бронхіти — 10 %, отити — 8 %, гострі пневмонії — 6 %, скарлатина — 3 % випадків) [8].

Не звертають також уваги українські лікарі ще на цілий ряд важливих аспектів антибіотикотерапії.

— Перш за все взаємодія між препаратами, адже призначення декількох медикаментів може як істотно збільшити ризик розвитку небажаних реакцій, так і зменшити ефективність лікування.

— Досить поширеною помилкою є також недотримання рекомендацій щодо тривалості курсу антибактеріальної терапії. Нерідко антибіотик призначається на термін, що набагато перевищує рекомендований діапазон. Лікарі забувають про те, що основне завдання антибіотиків — знищити збудник, а не впливати на патогенетичний процес розвитку запалення.

— Вибір антибіотиків повинен ґрунтуватися на знанні їх природної активності щодо передбачуваних або встановлених збудників захворювання, а також на локальних і регіональних даних про резистентність мікроорганізмів.

— Слід призначати тільки препарати з доведеною клінічною ефективністю, звертаючи при цьому увагу на форму випуску, профіль безпеки, можливість взаємодій між препаратами та ін.

— Забезпечити високу ефективність лікування може тільки своєчасний початок антибактеріальної терапії.

— Не менш важливими є адекватне дозування, оптимальна тривалість курсу терапії і своєчасна оцінка ефективності стартового антибіотика (через 48–72 год від початку лікування).

— При виборі препарату і проведенні антибактеріальної терапії обов'язково враховуються особливості дитини (вік, маса тіла), імунодефіцитні стани, супутні захворювання, поведінкові стереотипи, перебіг захворювання (локалізація, клінічні прояви, тяжкість тощо) [9].

Досить часто призначення антибактеріальних препаратів при ГРВІ мотивують необхідністю профілактики бактеріальних ускладнень. Разом із тим, на думку відомого російського педіатра, професора В.К. Таточенка (1998), «профілактика антибіотиками бактеріальних ускладнень, чим іноді виправдовують їх необґрунтоване застосування при ГРВІ, неефективна. Більше того, пригнічуючи зростання чутливої мікрофлори, вони відкривають шлях для заселення дихальних шляхів стійкою флорою, підвищуючи в 2,5 раза частоту таких ускладнень, як отит і пневмонія». На його думку, при ГРВІ у дітей антибактеріальна терапія потрібна лише в 6–8 % випадків, що супроводжуються бактеріальними ускладненнями [10].

На сьогоднішній день стратегія лікування респіраторних інфекцій у дітей полягає в мінімізації використання антибіотиків. Показаннями для призначення антибіотиків при інфекціях дихальних шляхів є гострі бактеріальні синусити, гострі фарингіти і тонзиліти, якщо збудником є бета-гемолітичний стрептокок, отити, а також бронхіоліти, бронхіти та пневмонії, викликані бактеріями або атиповими мікроорганізмами [11].

Необхідно звернути увагу, що призначення антибіотиків показане дітям із ГРВІ, у яких підозрюють нашарування бактеріальної інфекції. До цієї групи належать діти з однією або декількома такими ознаками: температура тіла понад 38 °С більше 3 днів, наявність задишки, виражений токсикоз, лейкоцитоз понад  $12 \times 10^9/\text{л}$ , зміщення лейкоцитарної формули вліво, ШОЕ понад 20 мм/год, ціаноз, повна відмова від їжі, підвищена збудливість або сонливість.

Повертаючись до вибору оптимального антибіотика для лікування бактеріальних інфекцій у дітей, слід нагадати, що діти — це група, у якій циркуляція резистентних штамів вища, ніж у ціло-

му в популяції. Це зумовлено тим, що діти мають фактори ризику (відвідують дитячі колективи, де обмінюються мікроорганізмами, частіше хворіють і приймають антибактеріальні препарати, мають вікові особливості імунітету тощо). З огляду на це проблеми, пов'язані з резистентністю збудників інфекцій, хвилюють педіатрів більше, ніж інших лікарів. Більшість країн світу вже багато років проводять постійний моніторинг цієї проблеми і надають лікарям оперативну інформацію для вибору оптимального антибактеріального препарату. На жаль, епідеміологічні дослідження резистентності респіраторних патогенів, що викликають інфекції у дітей, в Україні поки відсутні. Тому при виборі емпіричної антибіотикотерапії нам доводиться використовувати дані, отримані в інших країнах. В першу чергу ми орієнтуємося на результати, одержані нашими географічними сусідами — російськими колегами (дослідження ПеГАС), оскільки традиції використання антибіотиків у наших країнах дуже схожі.

Так, за даними російських досліджень, у 1999–2005 рр. рівень резистентності пневмококів до пеніциліну становив близько 9 %. Високою активністю характеризувалися захищені β-лактами (амоксицилін/клавуланат), цефалоспорины III покоління, у тому числі захищені (цефтріаксон/сульбактам). У той же час серйозною проблемою була стійкість до ко-тримоксазолу і тетрацикліну, яка спостерігалася у 30 % штамів [12].

Аналізуючи критерії, яким повинен відповідати оптимальний антибактеріальний препарат для лікування бактеріальних інфекцій у дітей, та враховуючи сучасну ситуацію з чутливістю основних збудників, можна констатувати, що вибір у лікаря не такий уже і великий. У цій ситуації слід обирати перевірений та максимально безпечний засіб, бажано уникати парентерального введення, особливо в амбулаторній практиці. Не зайвим буде також нагадати про безумовні переваги оригінальних препаратів, що сьогодні гідно представлені на полицях аптек і не завжди значно випереджають у ціні генеричні копії сумнівної якості.

Згідно з рекомендаціями провідних спеціалістів багатьох країн світу та науковців України, амоксицилін/клавуланат (оригінальний препарат — Аугментин™, «ГлаксоСмітКляйн») сьогодні вважають препаратом вибору для лікування більшості бактеріальних інфекцій респіраторного тракту у дітей. Наявність оптимальної концентрації антибіотика амоксициліну, захист від факторів резистентності шляхом комбінації з інгібітором лактамаз (клавуланова кислота), доведені у клінічних дослідженнях висока ефективність та безпека, різноманітність форм випуску роблять амоксицилін/клавуланат оптимальним препаратом для емпіричної терапії бактеріальних інфекцій у дитячому віці.

## Список літератури

1. Капитан Г.Б. Антибиотикотерапия: мифы и реальность // <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/antibiotic.htm/>

2. Симонов С.С. Антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии: глобальные и региональные тенденции (По материалам IV съезда фтизиатров и пульмонологов Украины) // *Здоров'я України*. — 2008. — 22 (1). — 34-35.

3. *Streptococcal pharyngitis: optimal management / Volume editors Edward L. Kaplan, Jean-Claude Pechere (Issues in infectious disease)*; 2004.

4. Майданник В.Г. Проблемы рациональной антибиотикотерапии в педиатрии // *Здоров'я України*. — 2007. — 10. — 40-41.

5. Волосовец А.П. Ступенчатая терапия: какие возможности имеются сегодня? // *Здоров'я України*. — 2007. — 2 (1). — 52.

6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 809.

7. Майданник В.Г. Две стороны одной медали? Нерациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность // *Medicus Amicus*. — 2005. — 5.

8. Федоров А.М., Таточенко В.К., Зубович А.И. О тактике антибактериальной терапии острых респираторных заболеваний у детей на поликлиническом участке // *Мед. науч. и уч.-метод. журн.* — 2005. — 25. — 276-289.

9. Березняков И.Г. Рациональная антибиотикотерапия — тема, никогда не теряющая своей актуальности // *Здоров'я України*. — 2008. — 6. — 14.

10. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания // *Лечащий врач*. — 2009. — 6.

11. Майданник В.Г. Современные алгоритмы антибактериальной терапии острой пневмонии у детей // *Medicus Amicus*. — 2003. — 3-5.

12. Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций дыхательных путей: существует ли решение проблемы? // *Здоров'я України*. — 2008. — 22 (1). — 32-33.

Вперше опубліковано в журналі

«Педіатрія, акушерство та гінекологія», №1, 2011

Публікується за підтримки компанії

«ГлаксоСмітКляйн»

AGMT/10/UA/21.10.2010/4067

Отримано 12.01.12 □

Крючко Т.А., Ткаченко О.Я.

ВГУУ «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава

#### ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

#### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПЕДИАТРИИ

**Резюме.** В статье освещены проблемы антибиотикорезистентности основных возбудителей бактериальных инфекций у детей, механизмы возникновения и пути ее преодоления. Авторы акцентируют внимание на необходимости рационального назначения антибиотиков в эру растущей антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, педиатрия.

Kryuchko T.O., Tkachenko O.Ya.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

#### WAYS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

#### OVERCOMING IN PEDIATRICS

**Summary.** Article deals with a problem of antibiotic resistance of main causative agents of bacterial infections in children, mechanisms of origin and ways of its overcoming. Author emphasized on importance of appropriate antibiotic use in children keeping in mind the modern resistance trends.

**Key words:** antibiotic resistance, pediatrics.