

ПРОБЛЕМИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «АКСЕФ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

М.І. Дзедман

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: раціональна антибіотикотерапія, неспецифічні запальні захворювання легень, цефалоспорины, «Аксеф».

Попри всі зусилля, міжнародне співтовариство ще не може із впевненістю заявити про те, що інфекційні хвороби не зупинять прогрес людства...

Із заключного комюніке зустрічі лідерів "Великої вісімки" (Санкт-Петербург, 2006)

Людина протягом багатьох тисячоліть виживала в складних умовах пристосування і боротьби із несприятливими чинниками навколишнього середовища. Серед них інфекційний агент завжди займав особливе місце. З одного боку, він може стати смертельною небезпекою, а з іншого, є необхідною складовою екзо- та ендоекології людини. Еволюційно-екологічний аналіз свідчить, що характер взаємодії людини з інфекційним чинником на сьогодні зазнав суттєвих змін, і проблема його ренесансу в патології людини є важливою в практичній медицині [7]. Причому спостерігають зростання не тільки рівнів загальної інфекційної та венеричної захворюваності, значне поширення туберкульозу, а й появу грізної та невідомої до цього часу ВІЛ-інфекції. Аналіз свідчить, що більшість гепатитів ініціюються вірусною інфекцією. Особливу увагу привертає група асоційованих з інфекційним агентом традиційно соматичних хвороб. Так, у виникненні виразкової хвороби і розвитку широкого спектра уражень гастродуоденальної зони винятково важливого значення надають *Helicobacter pylori*. Дедалі більше привертає увагу взаємозв'язок між хворобою Лайма (кліщовим бореліозом) та ураженнями опорно-рухового апарату, урогенітальною інфекцією та реактивними артритидами. Дискутують питання щодо ролі хламідій у розвитку ішемічної хвороби серця. Відповідно протиінфекційні хіміопрепарати є численною групою лікарських засобів, оскільки головним принципом лікування більшості інфекцій залишається пригнічення їхніх збудників [9]. Цей підхід є раціональним, він спрямований на першопричину (етіологію) захво-

рювання і поділ хіміопрепаратів такої дії передусім ґрунтується на класифікації збудників. Розрізняють шість груп збудників інфекцій: пріони, віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти. Відповідно виділяють противірусні, антибактеріальні, протигрибкові, антигельмінтні групи протиінфекційних хіміопрепаратів. Від раціонального застосування їх залежить успіх лікування інфекційних хвороб. Слід зауважити, що серед основних причин феномену модуляції під впливом чинників науково-технічного прогресу характерові взаємодії організму людини та інфекційного агента нерациональне застосування протиінфекційних хіміопрепаратів займає чільне місце. Широке і не завжди раціональне використання їх призводить до формування резистентності інфекційних чинників до дії протиінфекційних хіміопрепаратів.

На характер взаємодії людини з інфекційним чинником значний вплив має широке застосування специфічного (вакцинація) і неспецифічного імуностимулювання, підвищення резистентності й реактивності організму (загартовування та інші процедури). Активація захисних сил організму пацієнта є важливою в комплексному лікуванні інфекційних хвороб. Проте модуляцію протиінфекційного захисту і вплив на перебіг інфекційного процесу (патогенез захворювання) можна успішно застосовувати з метою профілактики, але за умов прогресуючого інфекційного процесу такий підхід не може в жодному разі замінити протиінфекційного хімотерапевтичного лікування. Так, при тяжкому бактеріальному процесі (менінгіт, перитоніт, сепсис) навіть затримка з призначенням антибактері-

альних препаратів на кілька годин нерідко призводить до летального кінця незалежно від подальшого інтенсивного лікування. Якщо не приймати антибіотики при гострих інфекційних захворюваннях бактеріальної природи (ангіні, пневмонії, пієлонефриті, абсцесах, флегмонах), можуть виникнути серйозні ускладнення (абсцедуюча пневмонія, міокардит, гломерулонефрит, хронічний гайморит, хронічна інфекція сечовивідних шляхів). Хоча термін «антибіотик» нерідко вживають стосовно всіх протиінфекційних засобів, насправді антибіотиками є тільки речовини, що вибірково пригнічують життєдіяльність бактерій. Під вибірковою дією варто розуміти активність антибактеріального засобу тільки щодо певних видів мікроорганізмів за збереження життєздатності клітин хазяїна. Саме цим антибіотики відрізняються від антисептиків, які діють на мікроорганізми невибірково й застосовуються для знищення їх у живих тканинах, і дезінфікаторів, призначених для невибіркового знищення мікроорганізмів поза живим організмом. Традиційно антибактеріальні препарати поділяють на природні (пеніцилін), напівсинтетичні, що є продуктами модифікації природних молекул (амінопеніциліни, цефалоспорины) і синтетичні (сульфаніламід, нітрофуран). Із практичної точки зору важливішим є поділ антибіотиків на групи й класи на основі їхньої хімічної будови. Відповідно до цього розрізняють понад 20 основних груп антибіотиків — бета-лактами (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактами), аміноглікозиди, макроліди, тетрацикліни, лінкозаміди тощо. Саме хімічна структура антибіотика визначає механізм його дії, спектр антибактеріальної активності, фармакокінетичні особливості (всмоктування, розподіл і виведення з організму хворого), характер небажаних реакцій та переносність. Тому «добрий» антибіотик — це препарат, найефективніший і найбезпечніший у конкретного хворого. Оцінити це може тільки лікар. Він на підставі результатів обстеження пацієнта, а також даних про клінічну й мікробіологічну ефективність і безпеку того або іншого антибіотика, приймає рішення щодо його призначення і контролює процес лікування. Загалом антибактеріальні препарати нині дуже широко використовують у клінічній практиці — майже 25% лікарських призначень. Застосування в широкій клінічній практиці антибактеріальної терапії стало значним поступом у лікуванні бактеріальних інфекцій. Так, на межі 50—60 років ХХ сторіччя стрімко знизився рівень смертності від гострих форм неспецифічного бронхолегеневого запального процесу. На сьогодні застосування в Україні антибіотиків в лікарській практиці є дуже поширеним і відповідає такому в Європі та Росії. Так, на теренах України за 10 місяців 2007 року становило 11,84 DDD (за визначенням ВОЗ, defined daily dose — добова середньопідтримувальна доза) на 1000 осіб [4]. Насправді вживання цих препаратів дещо більше, оскільки через відсутність встановленої DDD для зовнішніх місцевих, дерматологічних, ректальних системних та інших форм антибактері-

альних засобів їх вилучено з розрахунків. У Європі споживання антибактеріальних засобів коливається від 9,8 до 32,2, а в Росії становить 12,0 DDD на 1000 осіб. Проте на тлі такого широкого застосування антибіотиків і різкого зниження смертності від гострих форм неспецифічних захворювань легень (НЗЛ) в останні десятиріччя значно почастишали випадки хронічних неспецифічних захворювань легень (ХНЗЛ) і, як наслідок, інвалідності й смертності населення, що стійко займають у загальній структурі третє-четверте місце в розвинених країнах. Сьогодні ми спостерігаємо кризу антибактеріальної терапії. Небезпека цієї кризи передусім полягає не тільки у величезній кількості резистентних мікроорганізмів, а й у тому, що немає препаратів, навіть найсучасніших, до яких не було б резистентності тих або інших збудників. Відповідно до світових тенденцій неухильно зростає резистентність таких основних респіраторних патогенів, як пневмокок та гемофільна паличка до пеніциліну, макролідів, тетрациклінів та ко-тримоксазолу. За відсутності в Україні моніторингу чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів особливого значення надають аналізу даних у сусідніх географічних регіонах. Орієнтуватися варто не тільки на безпосередню географічну близькість, а й на близькі, історично сформовані традиції застосування антибактеріальної терапії. За даними досліджень російських колег ПеГес I (1999—2000) та ПеГес II (2001—2003), у значної кількості штамів пневмококів та гемофільної палички розвинулася резистентність до ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу та тетрацикліну [5]. Збільшується їхня резистентність і до макролідів. Ця ситуація щодалі стає загрозливішою, і для подолання та сповільнення темпів таких небезпечних тенденцій в умовах України виникає гостра потреба у здійсненні заходів загальноорганізаційного характеру. Тому за останнє десятиріччя вже двічі приймали нові національні консенсуси з лікування пневмоній, і виконання їх було обов'язковим, оскільки регламентувалося наказами МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р., № 499 від 28.10.2003 р., № 433 від 03.07.2006 р. та № 128 від 19.03.2007 р. У цих директивних документах зазначено, що розроблені клінічні рекомендації підлягатимуть уточненню, як правило, кожні 3—5 років, оскільки:

- поглиблюються знання з питань епідеміології респіраторних інфекцій, з'являються нові методи діагностики, переосмислюються значення та місце традиційних методів дослідження хворих на пневмонію;
- отримано численні дані щодо підвищення резистентності до антибіотиків основних респіраторних патогенів;
- розробляються та широко впроваджуються критерії оцінки факторів ризику несприятливого перебігу пневмоній у дорослих;
- стають доступними нові антибіотики.

У першому консенсусі, прийнятому 1998 року на II Національному конгресі фтизіопульмонологів, у лікуванні пневмоній особливе місце відводилось макролідам (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Негоспітальна (звичайна побутова) пневмонія

Категорія пацієнтів	Найчастіші етіопатогени (інфекційні збудники)	Емпірична терапія
I: хворі до 60 років без супутньої патології	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Сучасні макроліди (спіраміцин, азитроміцин, рокситроміцин, кларитроміцин), тетрацикліни (доксидиклін), β-лактами/інгібітори β-лактамаз (уназін, амоксиклав)
II: хворі з супутньою патологією та/або у віці 60 років і більше в разі можливості амбулаторного лікування	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , грамнегативні аероби	Поєднання нових макролідів (спіраміцин, азитроміцин, рокситроміцин) з цефалоспорином II-III генерації або β-лактами/інгібітори β-лактамаз (уназін, аугментин, амоксиклав)
III: пацієнти, які мають бути госпіталізовані без проведення інтенсивної терапії	Аспірована орофарингіальна флора, <i>Legionella</i> spp., грамнегативні аероби, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , респіраторні віруси	Макроліди в поєднанні з цефалоспорином II-III генерації або β-лактамами/інгібіторами β-лактамаз, при легіонельозній — макроліди з рифампіцином
IV: пацієнти, які потребують інтенсивної терапії у стаціонарі	Аспірована орофарингіальна флора, <i>Legionella</i> spp., грамнегативні аероби, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , респіраторні віруси	Комбінація цефалоспоринів II-III генерації, антипсевдомоназних пеніцилінів та фторхінолонів, кліндаміцину, цефалоспоринів II-III генерації з макролідами; карбопенеми, глікопептиди

Наказ МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р.

Таблиця 2. Внутрішньогоспітальна пневмонія (ВП)

Група пацієнтів	Найчастіші етіопатогени (інфекційні збудники)	Емпірична терапія
A: хворі без факторів ризику з легким та помірним ступенем тяжкості ВП, що розвинулася в будь-який час госпіталізації або з тяжкою ВП із раннім початком (до 5 днів госпіталізації)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i>	Монотерапія цефалоспорином II та III генерації; β-лактами/інгібітори β-лактамаз; ін'єкційні макроліди
B: хворі зі специфічними факторами ризику з легким та помірним ступенем тяжкості ВП, що розвинулася в будь-який час госпіталізації або з тяжкою ВП із раннім початком (до 5 днів госпіталізації)	Резистентні штами <i>Staphylococcus aureus</i> та кишкової палички, протей, клебсієла, ентеробактер, <i>Legionella pneumophila</i> , можлива грибова флора	Комбінація β-лактамів/інгібіторів β-лактамаз, цефалоспоринів II-III генерації із ін'єкційними макролідами; імipенем, дифлюкан, амфотерицин В
C: хворі з тяжкою ВП у разі факторів ризику або такої, що розвинулася в пізні терміни (більше ніж за 5 днів від початку госпіталізації)	Синьогнійна паличка, кишкова паличка, протей, клебсієла, ентеробактер, <i>Legionella pneumophila</i> , анаероби, грибова флора	За умови попереднього вживання антибіотиків найдоцільнішими є комбінації: аміноглікозид + антипсевдомонадні пеніцилін або цефалоспорин + ванкоміцин; аміноглікозид + імipенем + ванкоміцин

Наказ МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р.

У 2003 році на III Національному конгресі фтизіопульмонологів ухвалено чинний на сьогодні наступний консенсус (табл. 3, 4). У ньому вже цефалоспорином відведено важливе значення, і їх фактично рекомендовано для (самостійно чи в комбінації) лікування хворих на пневмонію усіх груп. Нові антибіотики — «респіраторні» фторхінолони — поки що рекомендовано здебільшого як альтернативні у разі неможливості прийому хворим препаратів вибору або їхньої неефективності.

Слід зазначити: ситуація, що склалася, багато в чому викликана нашим (як хворих, так і лікарів)

нерозумним ставленням до антибактеріальних препаратів. За оцінками експертів, у кожному другому випадку антибіотик хворий приймає невідрядно або без рекомендації лікаря. Злий жарт зіграла з нами звичка самостійно вживати антибіотики з будь-якої причини, у разі найменшого натяку на інфекцію. Наприклад, більшість так званих застуд (гострих респіраторних вірусних інфекцій — ГРВІ) не потребують призначення антибактеріальних препаратів, тому що спричинені вірусами, на які ці засоби не діють. Вірусами викликані такі захворювання як грип, кір, вітряна віспа,

Таблиця 3. Негоспітальна (звичайна побутова) пневмонія

Категорія пацієнтів	Найчастіші етіопатогени (інфекційні збудники)	Емпірична терапія
I: хворі до 60 років без супутньої патології	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Амоксицилін (призначати ампіцилін всередину недоцільно через його низьку біодоступність) або макролід (азитроміцин, еритроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин). За неможливості вживання хворим препарату вибору або якщо він неефективний, призначають альтернативний препарат тетрациклін, або респіраторний фторхінолон III-IV покоління
II: хворі з супутньою патологією та/або у віці 60 років і більше в разі можливості амбулаторного лікування	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , грамнегативні аероби	Пероральний прийом антибіотика — захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил). Як альтернативний препарат рекомендують призначати фторхінолон III-IV покоління. У разі неможливості перорального прийому препарату призначають парентеральне введення цефалоспоринів III покоління
III: пацієнти, які мають бути госпіталізовані без проведення інтенсивної терапії	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії	Парентеральне введення амінопеніциліну, переважно захищеного (амоксицилін/клавуланова кислота) або ампіцилін/сульбактам), або цефалоспоринової II-III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон). У разі неефективності препарату вибору через 48 год слід додати макролід (комбінована терапія) або замінити його фторхінолоном III-IV покоління (монотерапія)
IV: пацієнти, які потребують інтенсивної терапії у стаціонарі	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (досить рідко), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (за наявності «модифікуючих» факторів)	Внутрішньовенне введення захищеного амінопеніциліну (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспоринової III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) + макролід. Альтернативна комбінація: фторхінолон III-IV покоління з β-лактамом

Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

Таблиця 4. Внутрішньогоспітальна пневмонія

Група пацієнтів	Найчастіші етіопатогени (інфекційні збудники)	Емпірична терапія
«Рання» госпітальна пневмонія без факторів ризику наявності полірезистентних штамів	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , метицилінчутливий <i>Staphylococcus aureus</i> , грамнегативні ентеробактерії (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.)	Цефтриаксон або фторхінолон III-IV покоління, або ампіцилін / сульбактам, або меропенем
«Рання» госпітальна пневмонія з факторами ризику наявності полірезистентних штамів та «пізня» госпітальна пневмонія	Граммнегативні бактерії <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>L. pneumophila</i> або грампозитивні коки, резистентні до метициліну (метицилінрезистентний <i>Staphylococcus aureus</i>)	Цефалоспорин з антисиньогнійною активністю (цефепім, цефтазидим), або карбапенем (іміпенем, меропенем), або захищений β-лактам (піперацилін/тазобактам) у поєднанні з фторхінолоном з антисиньогнійною активністю, або аміноглікозидом (амікацин, гентаміцин, тобраміцин), а також із лінезолідом або ванкоміцином

Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

епідемічний паротит, інфекційний моноклеоз, гепатити А, В, С та багато інших. При цих захворюваннях так само, як і при ГРВІ, антибіотики слід призначати тільки з появою бактеріальних ускладнень, тобто в разі приєднання вторинної інфекції, а основне лікування потрібно проводити препаратами інших груп (імуноглобуліни, противірусні засоби). Часте й неправильне застосування антибіотиків призвело до прискорення мутацій і виникнення стійких бактерій у небачених масштабах. А на сьогодні не існує жодного принципово нового класу антибіотиків, прийнятого для клінічного застосування найближчим часом. Розроблення ж нових препаратів зазвичай потребує 10—15 років із витратами на створення одного препарату до 1 млрд \$ США. В цій ситуації стандартами лікування узаконюються схеми одночасного застосування кількох антибіотиків (наприклад для ерадикації хелікобактеріозу). В Україні за умов масового й безконтрольного безрецептурного продажу антибіотиків (що абсолютно неприпустимо) це особливо загрозово. Надії на подолання інфекційної захворюваності широким впровадженням у клінічну практику антибіотиків не справдилися. Окрім того, антибактеріальні препарати, а втім, як і будь-які інші лікарські засоби, можуть спричинювати побічні ефекти — алергії, індивідуальну непереносність, токсичний вплив на нирки, печінку, систему кровотворення. Наприклад, пеніциліни часто є причиною розвитку алергійних реакцій, аміноглікозиди негативно впливають на нирки та слуховий нерв, фторхінолони — на опорно-руховий апарат, нирки та печінку. Крім того, антибіотики, пригнічуючи не тільки патогенну, а й корисну мікрофлору, порушують рівновагу в ендogenous пейзажі мікроорганізмів людини, що може призвести до дисбактеріозу кишечника, алергії, ослаблення імунітету й надмірного розмноження одноклітинних грибів. Боротьба з традиційними бактеріальними збудниками інфекційних захворювань зумовила на сьогодні переважання серед цієї групи екзогенних факторів вірусів, умовно-патогенної та сапрофітної флори. Їхній вплив на діяльність людського організму реалізується принципово іншими механізмами. Вірусна інфекція з її тропністю до епітелію дихальних шляхів, ендотелію судин і лімфоцитів призводить до розладу діяльності імунної системи, місцевих клітинних і гуморальних механізмів. Антигенна близькість умовно-патогенної та сапрофітної флори сприяє реалізації еволюційно сформованого механізму елімінації паразитів, що полягає в альтернативній активації комплементу і мобілізації еозинофілів. Сукупний вплив цих чинників призводить до формування імунодефіциту (виснаження і зриву адаптивно-компенсаторних механізмів імунної системи), до порушення еволюційно сформованих механізмів взаємодії органів та систем організму і його загального стану. Загальновідомо, що в разі дії інфекційного агента позитивний результат (в цьому випадку — протимікробний захист) забезпечується не тільки специфічними (імунологіч-

ними), а й неспецифічними механізмами та залежить від загального стану організму. Потрібно враховувати, що в Україні всі ці зміни відбуваються в умовах постчорнобильського періоду, фактично неконтрольованого накопичення у довіллі продуктів з чужорідною ізомерною структурою і широкого впровадження в харчову промисловість генетично модифікованих продуктів, з чим людина взагалі вперше зустрічається в процесі філогенезу. Слід зауважити, що головним принципом лікування при більшості інфекцій на сьогодні залишається пригнічення збудників інфекційного процесу. Такий підхід існував й існуватиме завжди, тому що він розумний і спрямований на першопричину захворювання. Позитивно впливають на ситуацію, що склалася, загальноосвітні програми. Національним інститутом фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського та Асоціацією фтизіатрів і пульмонологів України цього року проведено вже XII Українську школу з антимікробної терапії, а 27 березня в Києві відбувся перший український телеміст з питань лікування негоспітальних та нозокomialних інфекцій дихальних шляхів [8]. Створена в 1998 році Українська асоціація за раціональне використання антибіотиків взяла на себе функцію освітніх ініціатив для лікарів та пацієнтів, що спрямовані на обмеження необгрунтованого застосування антибіотиків [2]. За сприяння Української асоціації за раціональне використання антибіотиків протягом 10 років проведено багато науково-практичних конференцій, присвячених питанням раціональної антибіотикотерапії. В 2005 році разом з Європейським товариством з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESMI) у Києві було організовано спільну школу. З 2006 року реалізується проект під загальною назвою «Університети практичних лікарів». Широку популярність серед лікарів здобув проведений в 12 містах України у 2007 році проект, присвячений негоспітальним інфекціям дихальних шляхів і лор-органів. За обставин, що склалися в Україні, реально позитивно вплинути на ситуацію можна тільки подальшими організаційними заходами. Передусім гострою потребою на сьогодні є впровадження жорсткого контрольованого (рецептурного) продажу антибіотиків і раціональної антибіотикотерапії. Низку заходів, спрямованих на впровадження у практику раціональної антибіотикотерапії, рекомендує Резолюція I Українського конгресу з питань антимікробної терапії (Харків, 13—14 жовтня 2006 р.). Делегати конгресу вважали за доцільне рекомендувати таке [3]:

1. Вважати пріоритетним напрямком матеріально-технічного забезпечення великих багатофункціональних лікарень сучасним оснащенням клінічних мікробіологічних лабораторій.

2. Видати замість чинного з 1983 р. наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР новий наказ Міністерства охорони здоров'я України стосовно уніфікації практики мікробіологічних досліджень.

3. Створити на базі діючих мікробіологічних лабораторій у 3—4 регіонах України та в Києві ре-

ферентні мікробіологічні лабораторії і започаткувати національні дослідження чутливості збудників інфекцій до антибіотиків.

4. Узгодити реструктуризацію мікробіологічних досліджень, що проводять мікробіологічні лабораторії лікарень, у напрямку значного скорочення санітарно-профілактичних аналізів (разом із санітарно-гігієнічною службою).

5. Затвердити нову спеціальність — «клінічний хіміотерапевт», підготувати спеціалістів за цим фахом і ввести до штату багатoproфільних лікарень.

6. Створити постійну комісію з питань політики застосування антибіотиків при Міністерстві охорони здоров'я України.

7. Внести зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р., який затвердив новий протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну пневмонію, оскільки він містить фактичні невідповідності сучасному станові знань з цієї проблеми.

8. Сприяти прийняттю шляхом консенсусів між представниками діючих професійних громадських об'єднань вітчизняних рекомендацій з різних питань антимікробної терапії, на базі яких створювати протоколи надання медичної допомоги і затверджувати їх наказами Міністерства охорони здоров'я України.

Звернемо увагу на те, що пропонується створити при Міністерстві охорони здоров'я України постійну комісію для формування політики раціональної антимікробної терапії. Це свідчить про важливе медико-соціальне значення цієї проблеми. Проте успіх у подоланні кризи антибактеріальної терапії насамперед залежить від реального виконання і застосування лікарем-інтерністом раціональних підходів до її проведення в широкій клінічній практиці. Тим часом раціональна антибіотикотерапія щодо неспецифічного бронхолегеневого запального процесу, ініційованого бактеріальним агентом, є складним завданням, оскільки навіть директивними документами Міністерства охорони здоров'я України визнається, що в реальних умовах у 30—50% пацієнтів із негоспітальною пневмонією визначити збудника не вдається, тож рутинна мікробіологічна діагностика у таких хворих недоцільна. Водночас ситуація при пневмонії вимагає негайного (а за реальних обставин відповідно емпіричного) застосування антибіотиків. Зважаючи на зростання резистентності основних респіраторних патогенів (пневмокок та гемофільна паличка) до антибактеріальної терапії та на те важливе місце, яке вже відведено цефалоспорином згідно з чинним Національним консенсусом з лікування пневмоній, можна прогнозувати подальше збільшення їхнього значення на емпіричному етапі раціональної антибіотикотерапії при неспецифічних бронхолегеневих запальних процесах.

Цефалоспорини є біциклічним з'єднанням, що складається з β -лактамного й дигідротіазинового кілець. Обидва кільця становлять 7-аміноцефалоспоронову кислоту — загальне ядро молекули цефалоспоринів. При цьому модифікація хімічної

структури 7-аміноцефалоспоронової кислоти супроводжується істотними змінами властивостей (антибактеріальної активності, параметрів фармакокінетики й ін.) відповідного з'єднання. Широко впроваджувати цефалоспорини в клінічну практику почали наприкінці 1970-х років, і на сьогодні налічується більше як півсотні їхніх представників. А глибша історія сягає у 1940-ві роки, коли G. Brotzu припустив, що періодичне самоочищення стічних вод у Сардинії зумовлене інгібувальною активністю особливих мікроорганізмів. У 1945 р. йому вдалося виділити гриб *Acremonium chryso-genum* (нині відомий як *Sephalosporium acremonium*), що володів вираженою антибактеріальною активністю стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Детальне вивчення *S. acremonium* робочими групами H. Florey й E.P. Abraham з 1955 до 1962 року дало змогу виділити із продуктів його обміну бактерицидну субстанцію, що стала початковою речовиною для отримання 7-аміноцефалоспоронової кислоти — структурної основи цефалоспоринів. Створення й упровадження в клінічну практику антибіотиків класу цефалоспоринів стало, безумовно, важливою подією в історії хіміотерапії бактеріальної інфекції. За низкою найважливіших параметрів — спектром антибактеріальної дії, фармакокінетикою, безпечністю цефалоспорини перевершують антибіотики багатьох інших класів, чим і зумовлене їхнє найчастіше застосування у багатьох країнах світу. Слід зауважити, що цефалоспорини II та IV покоління на відміну від I та III генерації демонструють виражену активність, як до грампозитивних коків, так і до грамнегативних бактерій. Виражена активність цефалоспорину II покоління цефуросиму щодо *H. influenzae* і *M. catarrhalis*, включаючи β -лактамазопродукуючі штами, а також *S. pneumoniae*, визначає доцільність його широкого застосування в лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію. Важливо, що цефуросим є високоефективним при інфекційних ураженнях верхніх дихальних шляхів. Враховуючи викладене вище, а також те, що препарат «Аксеф» фармацевтичної компанії «Нобель Ілач» є єдиною лікарською формою, яка дає можливість здійснювати триступеневу антибактеріальну терапію цефалоспорином II генерації, його застосування на першому (практично завжди емпіричному) етапі лікування негоспітальної пневмонії має цілком очевидні переваги. На сьогодні відомі результати мультицентрового (Бельгія, Канада, Чеська Республіка, Німеччина, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Польща, Португалія, Південна Африка та Великобританія — 66 центрів) когортного рандомізованого відкритого порівняльного дослідження ефективності ступеневої терапії в лікуванні негоспітальної пневмонії із введенням цефуросиму внутрішньовенно по 1,5 г два-три рази 2—3 доби із подальшим пероральним прийомом цефуросиму аксетил по 500 мг двічі на добу протягом ще 7 днів із коефіцієнтом стійкого виліковування до 87% [1]. Проведено наукове дослідження із застосування ступеневої тера-

пії цефуроксиму в лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію і в Росії [10], де також доведено його високу ефективність. Препарат «Аксеф» фармацевтичної компанії «Нобель Лач» з'явився на українському ринку два роки тому і був зареєстрований наказом МОЗ України № 589 від 09.11.2005 року.

Ми поставили перед собою завдання з'ясувати ефективність препарату «Аксеф» в лікуванні пацієнтів із неспецифічним бронхолегеневим запальним процесом на емпіричному етапі. Для виконання цього завдання у 21 пацієнта із загостренням хронічного бронхіту, 12 — із хронічним обструктивним захворюванням легень та 18 — із негоспітальною пневмонією II групи в амбулаторних умовах було проведено лікування препаратом «Аксеф» перорально по 500 мг двічі на добу 5—10 днів, а у 22 госпіталізованих хворих на негоспітальну пневмонію II групи застосовано ступеневу терапію (2 рази по 750 мг тричі на добу внутрішньодовенно краплинно, а потім по 500 мг двічі на добу 7 днів) протягом 10 днів. Середній вік 73 обстежених хворих становив ($40,9 \pm 14,7$) року (переважали особи за 40 років — 52,5%), чоловіків було — 42 (57,5%) жінок — 31 (42,5%). Щодо хворих на хронічний бронхіт та хронічне обструктивне захворювання легень, то емпіричне застосування в комплексній терапії короткого (5 діб) перорального курсу препаратом «Аксеф» дало змогу швидко ліквідувати інтоксикаційний синдром, нормалізувати температуру тіла, сприяло зникненню чи зменшенню задишки. В анамнезі у всіх хворих на негоспітальну пневмонію було виявлено ту чи іншу супутню патологію. Супутні хронічні бронхолегеневі захворювання були у 5 (12,5%) пацієнтів, інфекційне ураження верхніх дихальних шляхів (синусити, гайморити, тонзиліти) — у 7 (17,5%), серед інших патологій — гіпертонічна та ішемічна хвороби серця, хронічні гастроентерологічні, рідше урологічні захворювання. Для клінічної картини негоспітальної пневмонії у пацієнтів, що перебували під нашим спостереженням, характерними були лихот-

манка (100%), кашель різної інтенсивності — у 39 (97,5%), закрема із гнійним мокротинням — у 7 (17,5%) і слизисто-гнійним — в 17 (42,5%) обстежених, задишка різного ступеня — в 11 (27,5%) хворих, больовий синдром (біль у грудній клітці на боці ураження під час кашлю, дихального руху) — в 11 (27,5%). Аускультативно в більшості хворих вислуховувалися локальні вологі хрипи — 34 (85%). Локалізація вогнищево-інфільтративних змін у легенях була такою: нижня частка праворуч — 27,5%, нижня частка ліворуч — 20%, середня частка праворуч — 7,5%, верхня частка праворуч — 17,5%, верхня частка ліворуч — 7,5% випадків. Ураження обидвох часток у правій легені спостерігалось у 5 хворих (12,5%), двосторонній процес виявлено у 2 пацієнтів (5%), плевральний випіт ускладнив перебіг хвороби в 3 обстежених (7,5%). Клінічний аналіз крові демонстрував лейкоцитоз у 24 (60%) хворих (у середньому $(12,2 \pm 5,5) \cdot 10^9$ г/л), при цьому в усіх був паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво. Збільшення ШОЕ до початку терапії встановлено в 29 (72,5%) хворих (у середньому $(31,0 \pm 15,4)$ мм/год). Загалом захворювання було розцінено як легке в 19 (47,5%) пацієнтів і як середньотяжке в 21 (52,5%) хворого (табл. 5).

У ранній період (1-ша — 3-тя доба) в стаціонар госпіталізовано 10 хворих (25%), у пізній термін (більше як 7 днів захворювання) — 12 пацієнтів (25%). У середньому пацієнти зверталися в стаціонар на $(5,4 \pm 2,5)$ -ту добу від початку хвороби. У результаті лікування (табл. 5, 6) протягом 3—4 днів у більшості хворих поліпшилося самопочуття, нормалізувалася температура тіла, зникла адинамія, зменшився кашель, полегшився або зник больовий синдром, змінився характер мокротиння. В середньому до 10 діб від початку захворювання було ліквідовано респіраторну симптоматику. В осіб старших 40 років, або/і які мали в анамнезі хронічну бронхолегеневу патологію, катаральні симптоми зберігалися довше. Проте до кінця госпіталізації в усіх випадках характер кашлю істотно мінявся і визначався хворими як «рідкий», «слаб-

Таблиця 5. Характер перебігу і результат лікування негоспітальної пневмонії, кількість хворих

Характеристика	Амбулаторне лікування	Стаціонарне лікування
Легкий перебіг	17	2
Середньотяжкий перебіг	1	20
Повне розрішення інфільтрації на рентгенограмі	8	7
Клініко-рентгенологічне й лабораторне поліпшення	10	15

Таблиця 6. Динаміка клінічних симптомів ($M \pm m$), доба

Симптоми захворювання	I група	II група
Термін нормалізації температури тіла	$1,4 \pm 1,1$	$3,1 \pm 1,5^*$
Термін зникнення респіраторних симптомів	$9,2 \pm 3,9$	$9,8 \pm 3,3$
Термін зникнення больового синдрому	$6,5 \pm 2,6$	$6,3 \pm 3,3$
Термін зникнення задишки	$3,0 \pm 1,6$	$3,0 \pm 1,7$

Примітка. * Розбіжності вірогідні при $P < 0,05$.

кий», «незначний», а скарг на гнійне мокротиння не мав жоден пацієнт. Позитивна динаміка спостерігалася в усіх хворих і під час об'єктивного обстеження. До закінчення лікування локальні вологі хрипи зберігалися тільки в 3 пацієнтів із супутньою бронхіальною або серцевою патологією.

Лейкоцитоз зберігався до кінця лікування в 11 (27,5%) хворих. ШОЕ відновлювалась повільно, і до кінця терапії зберігалась менше ніж у половини пацієнтів кожної групи. Серед 22 госпіталізованих тільки у 7 вдалося за даними мікробіологічного дослідження виявити бактеріальні збудники захворювання. Вони були представлені *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. Проте ми не вважаємо цей спектр високорепрезентативним через відомі методичні обмеження бактеріологічного методу дослідження мокротиння.

Таким чином, це дослідження продемонструвало високу ефективність і безпеку ступеневої антибактеріальної терапії препаратом «Аксеф» фармацевтичної компанії «Нобель Ілач» і доцільність її використання на емпіричному етапі лікування негоспітальної пневмонії. Призначення цієї форми цефалоспоринової 2-го покоління як в амбулаторних, так і стаціонарних умовах дає змогу ефективно досягти скорочення тривалості синдрому інтоксикації та швидкого поліпшення клініко-рентгенологічних і лабораторних показників. Можлива індивідуалізація ступеневого режиму антибактеріальної монотерапії «Аксефом» негоспітальної пневмонії залежно від характеру й ваги захворювання в конкретних хворих. Усе викладене вище свідчить про доцільність широкого застосування препарату

«Аксеф» на емпіричному етапі терапії негоспітальних пневмоній, купіруванні ініційованого бактеріальною флорою загострення хронічного бронхіту та хронічної обструктивної хвороби легень.

Підсумовуючи зазначимо, що величезний вибір антибактеріальних препаратів не тільки розширив можливості ефективного лікування при інфекційних ураженнях, а й ускладнив здійснення раціональної антибіотикотерапії. Говорячи про цінності того або іншого антибіотика, варто мати на увазі не тільки ефективність, а й безпеку препарату, виходячи з індивідуальних особливостей пацієнта. Один тільки «широкий» спектр антимікробної активності не можна вважати надійним критерієм клінічної значущості антибіотика. Річ у тому, що більшість інфекцій викликає, як правило, один (провідний) збудник, тому «надлишкова» широта спектра дії препарату не тільки не дає переваг, а й небезпечна з погляду пригнічення нормальної мікрофлори і перспективи формування резистентності мікроорганізмів. Потрібно враховувати, що фармакоеконімічні особливості впливають на результат антибіотикотерапії, однак зовсім не вони визначають цінність того або іншого антибактеріального препарату. Для антибіотиків важливіший спектр їхньої активності проти бактеріальної флори, здатної ініціювати той чи інший інфекційний процес у конкретного хворого. На жаль, навіть якщо вчасно виконано мікробіологічне дослідження, виявити збудника вдається далеко не завжди (при негоспітальній пневмонії приблизно у 50% випадків). Тому на сьогодні раціональна антибіотикотерапія — це передусім правильно визначена стратегія її емпіричного етапу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ван ден Бранде И., Вондра В., Фогель Ф. и др. Ступенчатая терапия внегоспитальной терапии с использованием цефуроксима и цефуроксим аксетила // Укр. хіміотерапевт. журн.— 1999.— № 2.— С. 18—28.
2. Березняков И.Г. Рациональная антибиотикотерапия — тема, никогда не теряющая своей актуальности // Здоров'я України.— 2008.— № 6.— С. 14.
3. Глумчер Ф.С., Березняков И.Г., Решедько Г.К. I Украинский конгресс по вопросам антимикробной терапии: событие для отечественного здравоохранения // Здоров'я України.— 2007.— № 1-2.— С. 16—18.
4. Кармалита Е.Е., Юрьев К.А. Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 1 (63).— С. 104—110.
5. Козлов Р.С. Современные аспекты рациональной

антибиотикотерапии // Здоров'я України.— 2007.— № 11 (127).— С. 46.

6. Козлов Р.С. Пути оптимизации антибиотикотерапии на современном этапе // Здоров'я України.— 2007.— № 1-2.— С. 39.
7. Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні // Здоров'я України.— 2007.— № 1-2.— С. 7—8.
8. Первый украинский телемост, посвященный лечению негоспитальных и нозокомиальных инфекций дыхательных путей // Здоров'я України.— 2008.— № 9.— С. 41—43.
9. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции верхних дыхательных путей.— М.: Премьер-РТ, 2007.— 354 с.
10. Яковлев С.В., Суворова М.П., Дворецкий Л.И. и др. Ступенчатая терапия внебольничной терапии. Результаты исследования цефуроксима и цефуроксим аксетила // Антибиотики и химиотерапия.— 1998.— № 6.— С. 7—11.

**ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В УКРАИНЕ
И ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «АКСЕФ»
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

М.И. Дзема́н

Огромный выбор антибактериальных препаратов не только расширил возможности эффективного лечения инфекционных поражений, но и усложнил осуществление рациональной антибиотикотерапии. На сегодняшний день рациональная антибиотикотерапия прежде всего обеспечивается правильной стратегией ее эмпирического этапа. Применение ступенчатой терапии препаратом «Аксеф» на эмпирическом этапе антибиотикотерапии негоспитальных пневмоний, инициированного бактериальной флорой обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких обеспечивает высокую эффективность их лечения.

**PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN UKRAINE
AND APPLICATION OF AKSEF IN COMPLEX THERAPY
OF NONSPECIFIC PULMONARY INFLAMMATORY DISEASES**

M.I. Dzemań

The huge choice of antibacterial preparations not only extended the possibilities of effective treatment of infectious defeats but also complicated the realization of rational antibiotic treatment. To date the rational antibiotic treatment is provided first of all by correct strategy of its empiric stage. The application of the step-by-step therapy with Aksef on the empiric stage of antibiotic treatment of community-acquired pneumonias, acute bacterial flora-induced bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease provides the high efficiency of their treatment.