

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «Фармацевтична опіка при використанні кліндаміцину
у дітей з остеомієлітом»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 10803

226 «Фармація, Промислова фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Баженова Анастасія Юріївна

Керівник: к. біол. н., доц. Темірова О. А.

Рецензент: к.пед.н., доц. Коновалова Л.В.

Київ – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	7
РОЗДІЛ 1. Торетичні аспекти застосування кліндаміцину при остеомієліті (огляд літератури).....	7
1.1. Оцінка проблеми захворюваності.....	7
1.2. Особливості антимікробної терапії при остеомієліті	12
1.3. Діагностика та лікування остеомієліту у дітей	Ошибка! Закладка не определена.
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження	Ошибка! Закладка не определена.
РОЗДІЛ 3.	Ошибка! Закладка не определена.
Результати дослідження, щодо фармацевтичної опіки при використанні кліндаміцину у дітей з остеомієлітом.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.1. Результати анкетування клінічних фармацевтів	27
3.2. Аналіз антибіотикотерапії у дітей з остеомієлітом.....	30
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	37
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ...	Ошибка! Закладка не определена.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБТ — антибіотикотерапія

АМП — антимікробний препарат

КСІ — кістково – суглобова інфекція

МІК — мінімальна інгібуюча концентрація

МРТ — магнітно – резонансна томографія

ОМ — остеомієліт

ТІА — Товариства інфекціоністів Америки

ТПСМ — триметоприм – сульфаметоксазол

УЗД — ультразвукова діагностика

iMLSB — Inducible resistance to the macrolide, lincosamide, and streptogramin B
(індукована резистентність до макролідів, лінкозамідів та стрептограміну В)

MRSA — метицилін – резистентний золотистий стафілокок

PVL-MRSA — Пантон – Валентин Лейкоцидин метицилін –
резистентний золотистий стафілокок

ВСТУП

Актуальність. Попри досягнення сучасної медицини, остеомієліт залишається однією з актуальних проблем дитячої хірургії, особливо у дітей дошкільного віку. Це зумовлено високою частотою розвитку ускладнень та тяжких ортопедичних наслідків, які можуть проявлятися протягом усього періоду росту дитини та потенційно призводити до інвалідизації [1].

Остеомієліт — це тяжке інфекційно-запальне захворювання, що виникає після відкритих переломів довгих кісток, хірургічного лікування закритих переломів кісток або вогнепальних ушкоджень, та супроводжується ураженням кісткової тканини та кісткового мозку. Етіологічним агентом найчастіше є *Staphylococcus aureus*. Інфікування кістки може відбуватись як гематогенним шляхом, так і внаслідок прямої бактеріальної контамінації під час травми чи оперативного втручання [1, 2].

Остеомієліт у дітей у понад 50% випадків діагностується у віковій групі 6–14 років, тоді як близько 30 % випадків припадає на дітей віком до 1 року. Повідомляється, що дівчатка хворіють удвічі рідше від хлопчиків, що зумовлено деякими анатомічними особливостями. У патологічний процес можуть залучатися різні кісткові структури, але найчастіше ураження локалізуються у метафізах довгих трубчастих кісток — стегнової, великогомілкової та плечової. Дитячий остеомієліт є актуальною медичною проблемою через тяжкий перебіг захворювання, ризик розвитку небезпечних ускладнень, хронізації процесу та ймовірність летального наслідку [1,2].

Зростання кількості та географічна поширеність локальних військових конфліктів у сучасному світі, зокрема в Україні, із застосуванням вогнепальної зброї та мінно-вибухових засобів зумовило значне збільшенню кількості постраждалих із вогнепальними та осколковими пораненнями. Такі ушкодження часто супроводжуються тяжкими дефектами кісткової тканини, і в майже 90 % випадків ускладнюються розвитком остеомієліту. В подальшому

майже у половини пацієнтів спостерігається хронізація інфекційного процесу [3].

Кліндаміцин є одним з антибіотиків вибору при лікуванні остеомієліту, викликаного *Staphylococcus aureus*, зокрема метицилін-резистентними штамми цього мікроорганізму. Оскільки діти є вразливою групою пацієнтів, при застосуванні кліндаміцину необхідно ретельно оцінювати ризики та переваги його використання, враховуючи можливі небажані ефекти та особливості фармакокінетики в дитячому віці [4]. Вивчення ролі фармацевтичної опіки при застосуванні кліндаміцину у дітей з остеомієлітом є надзвичайно актуальним з огляду на складність лікування цієї патології, ризик розвитку тяжких ускладнень та потребу в тривалій антибіотикотерапії.

Мета та завдання дослідження. Мета роботи — вивчити особливості фармацевтичної опіки при застосуванні кліндаміцину у дітей з остеомієлітом та розробити науково обґрунтовані рекомендації щодо оптимізації фармакотерапії.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

- проаналізувати клінічні особливості застосування кліндаміцину при лікуванні остеомієліту у дітей;
- оцінити роль клінічних фармацевтів у забезпеченні безпеки та ефективності застосування кліндаміцину у дітей з остеомієлітом.

Об'єкт дослідження — дитячий остеомієліт.

Предметом дослідження є фармацевтична опіка при використанні кліндаміцину у дітей з остеомієлітом

Методи дослідження. Бібліосемантичний (вивчення літературних джерел), ретроспективний аналіз (вивчення медичної документації дітей) соціологічний (опитування клінічних фармацевтів), та статистичний (опрацювання і представлення отриманих результатів).

Очікувана наукова новизна. Проведено комплексний аналіз застосування кліндаміцину при остеомієліті у дітей, що включає оцінку частоти його використання, зокрема виявлено, що 50% дітей отримували

кліндаміцин, і він є препаратом вибору при інфекціях, спричинених *S. aureus* та *MRSA*. Окремо розглянуто потенційні ризики взаємодії кліндаміцину з рифампіцином, димедролом і метамізолом натрію на прикладі клінічного випадку 14-річної пацієнтки, з акцентом на корегування доз у дитячій практиці. Також досліджено резистентність до кліндаміцину, де 75% клінічних фармацевтів рідко спостерігали її, що підтверджує значущість кліндаміцину в лікуванні остеомієліту у дітей та важливість фармацевтичної опіки для забезпечення ефективної і безпечної терапії.

Апробація результатів магістерської роботи. Практичне значення роботи полягає в оптимізації терапії остеомієліту у дітей через ефективне застосування кліндаміцину, виявлення ризиків його взаємодії з іншими лікарськими засобами та коригування доз. Результати дослідження резистентності допомагають удосконалити стратегії антибіотикотерапії та фармацевтичної опіки, що забезпечує безпечне та ефективне лікування.

Апробація результатів дослідження. Взяла участь у всеукраїнській універсіаді з клінічної фармакології (16.04.2024 та 15.04.2025). Отримано диплом 2 ступеню (Додаток 1) та отримано сертифікат учасника (Додаток 4). Брала участь у конференції «Клінічні випадки CASE 2025» (20.01.2025) "Роль фармацевтичної опіки у забезпеченні раціонального застосування кліндаміцину у дітей з остеомієлітом: аналіз клінічного випадку". Отримано диплом учасника (Додаток 2). За результатами клінічного дослідження «Фармацевтична опіка при використанні кліндаміцину у дітей з остеомієлітом» в квітні 2025 було представлено на Всеукраїнській конференції «Весняна наукова сесія 2025» (22.05.2025). Отримано сертифікат (Додаток 3).

Структура роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінок машинописного тексту, складається зі вступу, переліку умовних позначень, трьох розділів (огляд літератури, матеріали та методи, результати дослідження), висновків, списку використаних джерел у кількості 30 (5 джерел українською мовою та 25 англійською), чотирьох додатків та анотації англійською мовою.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Розділ 1. Теоретичні аспекти застосування кліндаміцину при остеомієліті (огляд літератури)

1.1. Оцінка проблеми захворюваності

Інфекції кісток і суглобів є серйозною загрозою для здоров'я, займаючи одне з провідних місць серед причин захворюваності та смертності. Крім того, лікування таких інфекцій часто є тривалим та складним, оскільки його ефективність значною мірою залежить від здатності антибіотиків досягати вогнища інфекції [1].

Остеомієліт (ОМ) — це інфекційне захворювання кісток, яке може мати гострий або хронічний перебіг і частіше зустрічається серед дітей дошкільного віку. При початковому встановленні діагнозу ОМ виділяють такі форми захворювання: гостру (< 2 тижнів), підгостру (< 3 місяців) та хронічну (> 3 місяців). Кістково-суглобові інфекції складають до 1% всіх педіатричних госпіталізацій. Повідомляється, що хлопчики хворіють частіше за дівчат, зокрема половина випадків реєструється у дітей до 5 років, а найбільша частка випадків припадає на дітей до 1 року. На рис.1.1. представлено динаміку пошкодження кістки при остеомієліті [1].

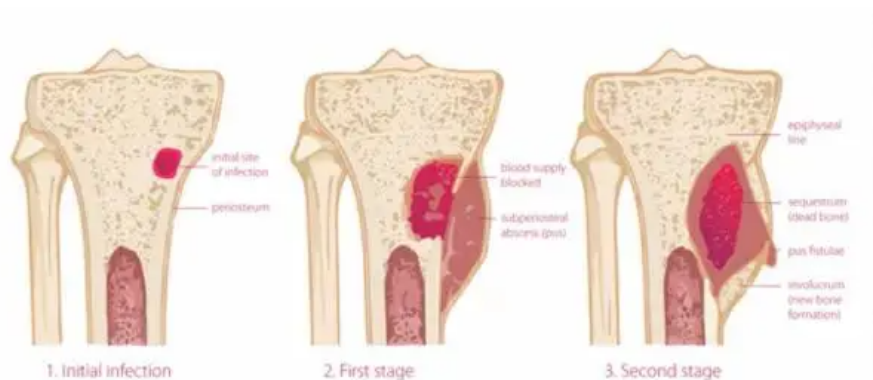


Рис. 1.1. Динаміка поширення остеомієліту в кістці

Більшість випадків остеомієліту у педіатрії є результатом гематогенного поширення інфекції. Так, інфекція починає зароджуватись в метафазі, де кровообіг багатий, але разом з тим повільний. Частіше уражень зазнають стегнова (27%) та гомілка (26%) кістки. Первинний діагноз остеомієліту встановлюється з урахуванням клінічних проявів захворювання, результатів лабораторних та рентгенологічних досліджень. Застосування сучасних методів візуалізації, зокрема магнітно-резонансної томографії (МРТ), є критично важливим для оцінки патологічних змін, виявлення поширення інфекційного процесу на сусідні структури та для забезпечення ефективного планування лікування [5]. Визначення збудника має важливе значення для підбору правильної антибіотикотерапії (АБТ). У педіатрії, більшість випадків гострих інфекційних захворювань суглобів та кісток виявляються у раніше здорових дітей. Проте, виділяють певні підгрупи дітей, які є більш вразливими, і до яких треба ставитися з підвищеним рівнем обережності а саме: діти зі зниженим імунітетом (наявність онкологічних захворювань, цукровий діабет, ВІЛ, анорексія, терапія системними глюкокортикостероїдами) та недоношені [6] .

Рекомендації щодо АБТ, викладені в сучасних клінічних протоколах, переважно ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, зокрема на даних про високу біодоступність пероральних форм рекомендованих антиміробних препаратів (АМП). Однак з огляду на варіабельність проникнення різних АМП у тканини кісток і суглобів, прогнозується, що майбутні клінічні настанови будуть доповнені рекомендаціями, сформованими на основі результатів фармакокінетичних досліджень. Такі дані можуть виступати як непрямі показники клінічної ефективності АМП при відповідних інфекціях [7].

Згідно з результатами клінічних досліджень, *Staphylococcus aureus* залишається найчастішим етіологічним агентом кістково-суглобових інфекцій (КСІ) у дітей, виявляючись у 70–90% випадків позитивних результатів культуральних досліджень (рис. 1.2). Меншу частоту мають інфекції,

спричинені *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* та грамнегативними мікроорганізмами. У дітей із серповидно-клітинною анемією значущим патогеном є *Salmonella spp.*. Натомість *Haemophilus influenzae* трапляється рідко, що пов'язано з успішною реалізацією глобальних програм вакцинації [8].

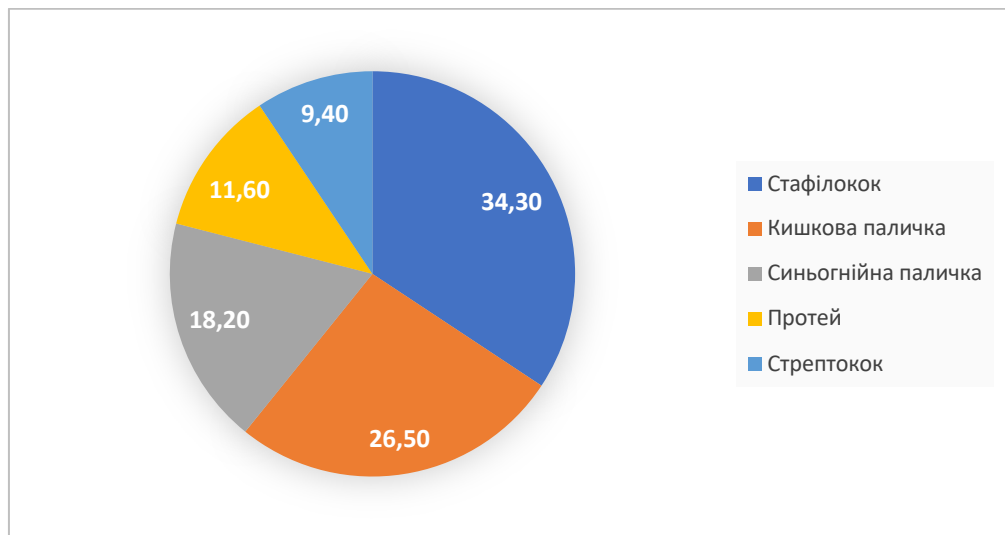


Рис. 1.2 Частка виявлених збудників у вогнищі запалення остемієліту

Позалікарняний метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) є поширеним у багатьох регіонах світу, і, за даними досліджень, він є головним збудником у 9%-30% дітей з остеомиєлітом. Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, що продукує лейкоцидин Пантона-Валентайна (PVL-MRSA), є високовірулентним штамом, який дедалі частіше визначається в педіатричній клінічній практиці. Токсин PVL спричиняє руйнування лейкоцитів, що сприяє вираженій запальній відповіді та асоціюється з підвищеною захворюваністю та летальністю серед інфікованих пацієнтів. У випадку KCI, коли симптоми асоціюються зі зростанням системних та місцевих ускладнень, лікарі та фармацевти повинні проявляти високу пильність щодо ймовірності інфікування новим штамом, що вимагає комплексних підходів АБТ та хірургічних утручань. Нещодавно агентство охорони здоров'я надало рекомендації щодо діагностики та лікування

згаданих інфекційних захворювань. В табл. 1.1 наведено види патогенів, які найчастіше викликають ОМ у дітей різного віку [9,10].

Таблиця 1.1

Вікові особливості поширеності збудників, що найчастіше асоціюються з гострим остеомієлітом у дітей

Вік	Збудники
< 3 місяців	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>N. gonorrhoeae</i> (при вродженій інфекції) <i>Streptococcus β</i> гемолітичний групи B <i>C. albicans</i>
3 місяці — 5 років	<i>S. aureus</i> <i>K. kingae</i> <i>Streptococcus β</i> гемолітичний групи A <i>H. influenzae</i> групи B <i>S. pneumoniae</i> (часто у віці до 2 років)
> 5 років	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus β</i> гемолітичний group A <i>N. gonorrhoeae</i> (частіше у підлітків, які ведуть статеве життя)

Повідомляється, що *Kingella kingae* (Гр⁻ бацила) є важливим етіологічним чинником остеомієліту та септичного артрити у дітей (табл.1.1) Останні дослідження вказують на те, *Kingella kingae* є найпоширенішим збудник серед дітей віком до 4 років. Разом з тим, незважаючи на його виявлення ще в 1960-х роках, роль мікроорганізму в патогенезі інфекційних захворювань продовжує вивчатися [8]. *Kingella kingae* є типовим комменсалом ротоглотки у дітей раннього віку та характеризується високою контагіозністю. Останні досягнення в лабораторних дослідженнях спростили процес ідентифікації даного мікроорганізму, і наразі його вважають поширеним етіологічним чинником КСІ. Помірний перебіг захворювання та незначне підвищення показників гострої фази запалення можуть ускладнювати діагностику, оскільки подібну клінічну картину можуть мати й інші

патологічні стани [9]. У зв'язку з цим, у дітей із симптомами запалення суглобів, навіть за мінімальних лабораторних ознак інфекції, важливо ретельно проводити клінічну оцінку стану. Існують припущення, що в окремих випадках септичного артрити з негативними результатами посіву, особливо після емпіричної АБТ, збудником могли бути ГР⁻ бактерії, зокрема паличкоподібні [10].

Характер клінічного перебігу, ступінь тяжкості та особливості КСІ можуть значно різнитися в залежності від місця ураження, віку дитини та етіологічного чинника [11]. У дітей з ОМ найчастіше спостерігаються такі клінічні прояви: біль (81%), набряк та гіперемія (70%), підвищення температури тіла (62%), обмеження рухливості суглобів (50%), втрата маси тіла або кульгавість (49%) [12]. Складною є діагностика остеомієліту тазових кісток, що спричиняє значні затримки в лікуванні. Біль у ділянці тазу може іррадіювати в стегно або імітувати абдомінальний біль, що нерідко ускладнює діагностику та призводить до хибної інтерпретації клінічної картини. У середньому встановлення правильного діагнозу затримується приблизно на два тижні. На рис 1.3 зображено рентгенівський знімок з виявленням ОМ [13].

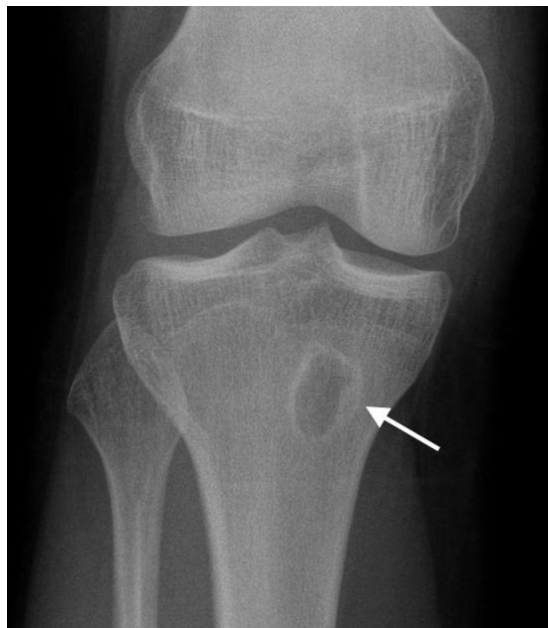


Рис. 1.2 Рентгенівський знімок з виявленням остеомієліту

Початковим підходом до діагностики при підозрі на ОМ є візуалізація, яка допомагає виключити інші ймовірні клінічні діагнози, зокрема неінфекційні або травматичні ураження [11]. Рентгенографія характеризується відносно високою специфічністю (75–85%), однак її чутливість залишається помірною (43–75%) і поступається іншим діагностичним методам. Тоді як магнітно - резонансна томографія (МРТ) залишається золотим стандартом у діагностиці ОМ завдяки високому рівні чутливості (82 - 100%) та специфічності (75 - 99%). Також, МРТ може ідентифікувати набряк кісток та першу неспецифічну ознаку ОМ, протягом 1-2 діб після початку інфекції. Метод також широко застосовується для виявлення мультифокальних уражень і майже повністю витіснив сцинтиграфію кісток завдяки високій чутливості та відсутності іонізуючого випромінювання [12]. Ультразвукове дослідження (УЗД) є ефективним інструментом для виявлення супутніх проявів ОМ, зокрема субперіостальних скупчень, суглобового випоту та абсцесів м'яких тканин [13].

З огляду на патогенез ОМ, важливим аспектом є проникнення АМП в кісткову тканину, що буде розглянуто в наступному розділі.

1.2. Особливості антимікробної терапії при остеомієліті

Ефективна АМТ є важливим компонентом більшості протоколів терапії ОМ [11]. При ОМ першої стадії лише правильно підібрана АМТ без додаткових терапевтичних методів є достатньою для впливу на етіологічні мікроорганізми та лікування самої інфекції. Проте успішне лікування гострого або хронічного ОМ часто потребує комбінованої АМТ для впливу на патогени, хірургічних оперативних утручань для очищення некротизованої тканини, дренивання абсцесів, а також заміни інфікованих апаратних механізмів та іншого протезного матеріалу [12].

Класична картина появи симптомів інфікування включає набряк суглобу або кінцівки з проявами гіперемії без наявності попередніх травм в анамнезі [11, 14]. Тоді як ключовим параметром при виборі АМП для

лікування КСІ є його спектр дії – ефективність проти конкретного етіологічного збудника. Загальноприйняті тести на чутливість забезпечують дані *in vitro* для оцінки взаємодії між АМП та мікроорганізмами. Відсутність чутливості *in vitro* корелює з клінічною неефективністю лікування [12]. Проте чутливість, оцінена з використанням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) або методом дискової дифузії, не завжди є забезпечує клінічну ефективність. Інтерпретація чутливості мікроорганізмів до АМП ґрунтується на концентраціях АМП у сироватці крові, однак ці рівні можуть суттєво відрізнятися від концентрацій, що досягаються в кістковій тканині [14]. Повідомляється, що у здорових кісткових зразках, виділених під час операцій, рівні цефазоліну та інших цефалоспоринів становлять лише 10-20% від показників у сироватці крові, а в уражених тканинах, що мають низьке кровопостачання, значення можуть досягати ще нижчого рівня. Також, лікарські засоби відрізняються за своєю здатністю проникати крізь біологічні мембрани або діяти в специфічному рН та окислювальному середовищі, що характерне для процесів інфікування [15]. Мікроорганізми, особливо при хронічному перебігу захворювання, можуть характеризуватися уповільненим розмноженням або перебуванням у стаціонарній фазі росту, що знижує їхню чутливість до більшості класів аАМП [16].

Механізм дії АМП, а також його класифікація як бактерицидного або бактеріостатичного *in vitro*, має менше клінічне значення для ефективності лікування ОМ порівняно з іншими тяжкими інфекціями, зокрема бактеріальним ендокардитом [12]. Водночас фармакодинамічні характеристики АМП (взаємозв'язок між його концентрацією та антимікробною активністю в органі-мішені) а також ймовірність селекції резистентних мутантних штамів для різних АМП, розглядаються як теоретично обґрунтовані фактори, що можуть впливати на обґрунтований вибір фармакотерапії [13].

Дані щодо проникнення АМП у кісткову тканину залишаються обмеженими. За даними джерел літератури повідомляється, що хінолони, макроліди та лінезолід мають більший ступінь проникнення в кістки у порівнянні з β -лактамами АМП [17].

Дослідники з'ясували, що кліндаміцин активно застосовується у терапії КСІ, спричинених *Staphylococcus* spp. починаючи з 1966 року. Антибіотик має ряд переваг, таких як високий ступінь проникнення в кісткову тканину з тривалою активністю проти формування біоплівки та адгезії збудників; висока біодоступність при пероральному застосуванні, що можна співвіднести внутрішньовенним застосуванням; відсутність необхідності корекції дози при порушенні ниркової недостатності; а також мінімальна кількість взаємодій з іншими лікарськими засобами, що сприяє швидкому амбулаторному лікуванню та зменшенню ризику ускладнень [18].

Згідно з рекомендаціями Французького товариства інфекційних хвороб щодо застосування виробів при КСІ (імплантатів, протезів та ін.), комбіноване використання кліндаміцину не є рекомендованим у випадках наявності чутливості до лінкозамідів та резистентності до еритроміцину [15]. Більшість штамів *Staphylococcus*, які чутливі до лінкозамідів та стійкі до еритроміцину, проявляють фенотип індукованої полірезистентності до макролідів, лінкозамідів і стрептограміну В (iMLSB). Це відбувається через наявність генів рибосомальної метилази еритроміцину, що призводить до модифікації рибосом і зниження ефективності цих АМП. Згадані штами проявляють стійкість *in vitro* до макролідів з 14- і 15- членними кільцями. Кліндаміцин, впливаючи на штами *Staphylococcus* з фенотипом iMLSB може викликати розвиток конститутивної резистентності, а також перехресну резистентність до АМП цього класу. Окрім того, розвиток резистентності до лінкозамідів у ізолятах *Staphylococcus aureus*, чутливих до еритроміцину, відбувається значно повільніше порівняно з ізолятами, стійкими до еритроміцину. Резистентність до еритроміцину у поєднанні з чутливістю до лінкозаміду, хоча і рідше, але може бути наслідком функціонування ефлюксних pomp, які

впливають на макроліди, але не виводять із клітин *Staphylococcus spp* кліндаміцин. Декілька випадків свідчать про суперечливу ефективність монотерапії кліндаміцином у лікуванні *Staphylococcus*, чутливих до лінкозамідів та резистентних до еритроміцину. У деяких випадках спостерігалася поява конститутивної стійкості до iMLSB, що ускладнювало процес фармакотерапії [17]. Важливо зазначити, що Товариство інфекціоністів Америки (TIA) радить використовувати монотерапію кліндаміцином тільки для невизначеної тривалої пероральної АМТ при інфекції протезного суглоба, причиною яких є *Staphylococcus*. Разом з тим, не передбачено жодних обмежень у випадках резистентності до еритроміцину [9]. Варто зазначити, що рекомендації як французьких, так і американських дослідників базуються на обмеженому рівні доказових даних [19].

Кліндаміцин відзначається високим ступенем проникнення в кісткові тканини та значною біодоступністю при пероральному застосуванні. Його також використовували в комбінації з β -лактамами на моделі ОМ у кроликів. Кліндаміцин довів високу ефективність при лікуванні ОМ, індукованого *S. aureus*, як у дітей, так і у дорослих. Також даний АМП рекомендується при для лікування пацієнтів з алергіями на пеніцилін [8].

Рекомендована початкова доза кліндаміцину становить 600 мг внутрішньовенно кожні 6-8 годин протягом двох тижнів, після чого застосовують деескалацію – перехід на пероральний прийом 300-450 мг кожні 6 годин. Ізоляти *S. aureus*, яку чутливі до кліндаміцину, але резистентні до еритроміцину, необхідно тестувати на індуковану резистентність до кліндаміцину за допомогою «D-тесту». Штами з індукованою стійкістю до кліндаміцину (тобто позитивний тест D) можуть набути резистентності до кліндаміцину при лікуванні, що призводить до відсутності ефекту лікування [19].

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТПСМ) є ще одним АМП з високою біодоступністю при пероральному прийомі, який застосовується для лікування кісткових інфекцій, спричинених iMRSA. Він має бактерицидний ефект проти

більшості штамів *S. aureus*. Проте значна частина опублікованих даних стосується протоколів лікування тривалістю більш ніж 6 тижнів та інфекцій, пов'язаних із використанням медичного обладнання [18]. Дані щодо порівнювання комбінації триметоприм/сульфаметоксазол з кліндаміцином або іншими АМП для лікування КСІ штаму iMRSA є обмеженими. Раніше проведені дослідження вказують на те, що терапевтичне застосування ТПСМ є еквівалентним кліндаміцину у лікуванні небактеріємічних інфекцій, а також інфекцій м'яких тканин та шкіри [20]. Раціональне дозування залежить від маси тіла пацієнта та становить від 5 до 10 мг/кг на день, розподілених на 2 чи 3 прийоми для осіб з нормальною нирковою функцією [21]. В схемах лікування також використовують фузидову кислоту, яку часто комбінують з рифампіцином, для попередження розвитку резистентності [22].

Механізм дії кліндаміцину полягає у пригніченні синтезу білка через зв'язування з 50S субодиницею бактеріальної рибосоми, що в більшості випадків призводить до бактеріостатичного ефекту [23, 24]. Якщо говорити про зв'язування з білками плазми крові, то воно залежно від концентрації, показник становить в межах терапевтичного діапазону від 60 % до 95 % [25]. Кліндаміцин добре проникає у тканини, проходить через плацентарний бар'єр та екскретується грудним молоком. Однак його проникнення через гемато-енцифалічний бар'єр залишається обмеженим, навіть при наявності запалення мозкових оболонок [19, 26]. Разом з тим, у кістках та суглобах АМП забезпечує високі концентрації. Його метаболізм відбувається в печінці, причому деякі метаболіти виявляють антимікробну активність [17]. Проте потужні індуктори CYP450, знижують концентрацію кліндаміцину в організмі. Період напіввиведення даного АМП з плазми крові становить у дорослих приблизно 3 години, а у дітей майже 2 годин. При печінковій та нирковій недостатності період напіввиведення АМП збільшується. Також слід зазначити, що шляхом діалізу кліндаміцин не рекомендовано застосовувати. В табл. 1.2 наведено переваги та недоліки кліндаміцину [27, 28].

Переваги та недоліки у використанні кліндаміцину

Переваги	Недоліки
Може застосовуватись як системно, так і місцево	Небажані ефекти: алергії, коліт, нудота та блювання, послаблююча дія
Обмеження харчування на ефективність не впливають	Може викликати езофагіт, зміни смакових чуттів та гематологічних показників
Ефективний проти аеробних та анаеробних Гр ⁺ бактерій	Погано проникає через зовнішню клітинну оболонку, що призводить до неефективності проти аеробних Гр ⁻ бактерій
Посилює внутрішньоклітинне знищення чутливих мікроорганізмів та знижує адгезію бактерій до клітин хазяїна	

Діти мають особливості фармакокінетики та фармакодинаміки, що впливають на ефективність та безпеку лікування остеомієліту. У зв'язку з цим у наступному розділі роботи детально розглядається це питання.

1.3. Діагностика та лікування остеомієліту у дітей

Використання АМП при лікуванні ОМ продовжує вивчатися в експериментальних та клінічних дослідженнях. Дослідження, яке провели експерти з Норвегії, включало дітей педіатричного відділення госпіталізованих у період з 2012 по 2019 рік. Вони відібрали медичні карти 29 дітей з діагнозом на гострий ОМ. Середній період прояву симптомів до надходження в заклад охорони здоров'я становив 3-4 дні. У дітей з тривалістю

симптомів понад один тиждень, через нечітку та нетипову картину проявів інфікування, пізніше було діагностовано хронічний мультифокальний рецидивуючий остеомієліт (ХМРО). Найчастіше звернення були пов'язані з ураженням нижньої кінцівки (гомілкової кістки), також кісток тазу та стегна. У деяких пацієнтів було виявлено також інфікування суглобів, переважно нижніх кінцівок (колінні, тазостегнові, стопи) [16].

Клінічну підозру на гострий ОМ встановлювали під час госпіталізації на підставі симптомів дітей, і АМТ розпочинали ще до отримання рентгенологічного підтвердження інфекційного процесу. Як зазначено в попередньому розділі, рентгенографія є основним тестом для пацієнтів з ІКС. Хоча встановлено, що протягом перших 7–10 днів від початку інфекційного процесу зміни на звичайних рентгенограмах, як правило, не виявляються, чутливість і специфічність ранньої рентгенографії є недостатніми для достовірної діагностики ОМ порівняно з магнітно-резонансною томографією МРТ. Так, МРТ вважається найінформативнішим методом діагностики гострого ОМ і для дітей, виявляючи зміни, починаючи з 3-го дня хвороби і надаючи інформацію про ураження м'яких тканин, включаючи утворення абсцесів та ураження суглобів. Однак УЗД не дозволяє візуалізувати кістковий мозок, що обмежує його діагностичну цінність для виявлення гострого остеомієліту на ранніх стадіях захворювання. Ультразвукове сканування має нижчу чутливість та специфічність, порівняно з МРТ або сцинтиграфією кісток, але метод є важливим при наявності металевих сторонніх тіл або при протипоказаннях до проведення МРТ. Крім того, УЗД може бути використане як навігаційний інструмент під час забору глибоких зразків тканин для мікробіологічного дослідження, проведення біопсії або дренирування гнійного вогнища. На рис. 1.3 наведено АМП, які було використано для лікування ОМ у дітей згідно з результатами дослідження [16].

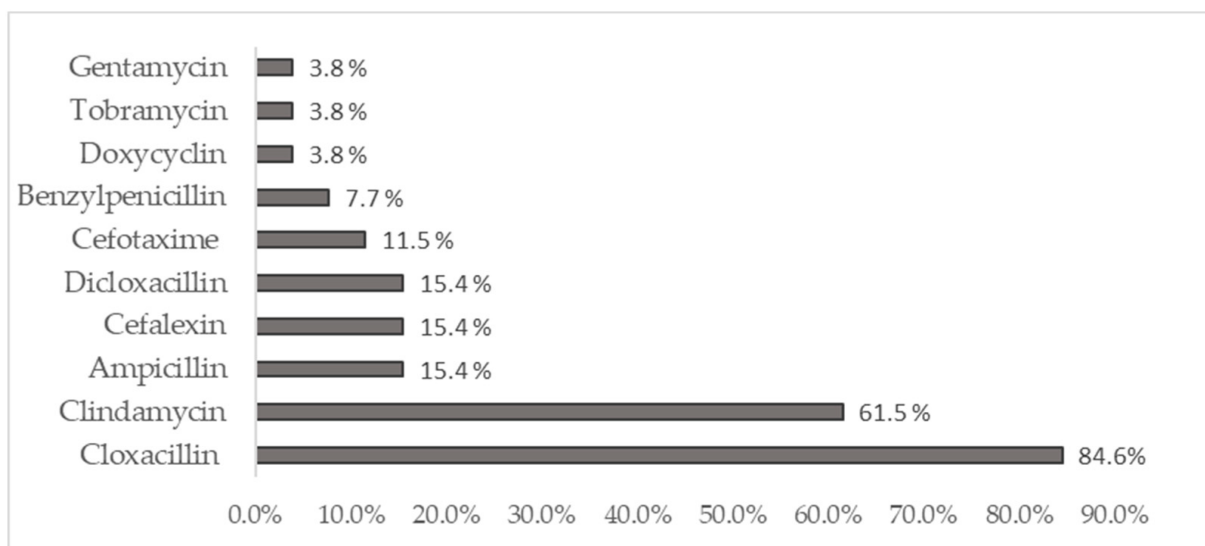


Рис. 1.3 Антимікробні препарати, які використовуються для лікування остеомієліту під час госпіталізації

Дослідники зазначають, що усі пацієнти отримували АБТ. У 70% проаналізованих випадків АМТ почалася з перших днів госпіталізації. Монотерапія лише одним препаратом була застосована у 73,1% (19) пацієнтів, найчастіше це був клоксациклін. Решта пацієнтів отримували комбіноване фармакотерапію двома чи більше АМП. Найпоширенішою комбінацією були клоксацилін та кліндаміцин [14].

За результатами іншого дослідження, більшість дітей з ОМ отримували внутрішньовенну АБТ в період госпіталізації. Тривалість курсу в середньому становила 15 днів. Після виписки в/в лікування замінили на пероральне. Рекомендована тривалість пероральної АБТ після виписки складала 21 день. Так, для перорального застосування в більшості випадків був рекомендований кліндаміцин, який отримували 54,2% пацієнтів (рис.1.4) [14].

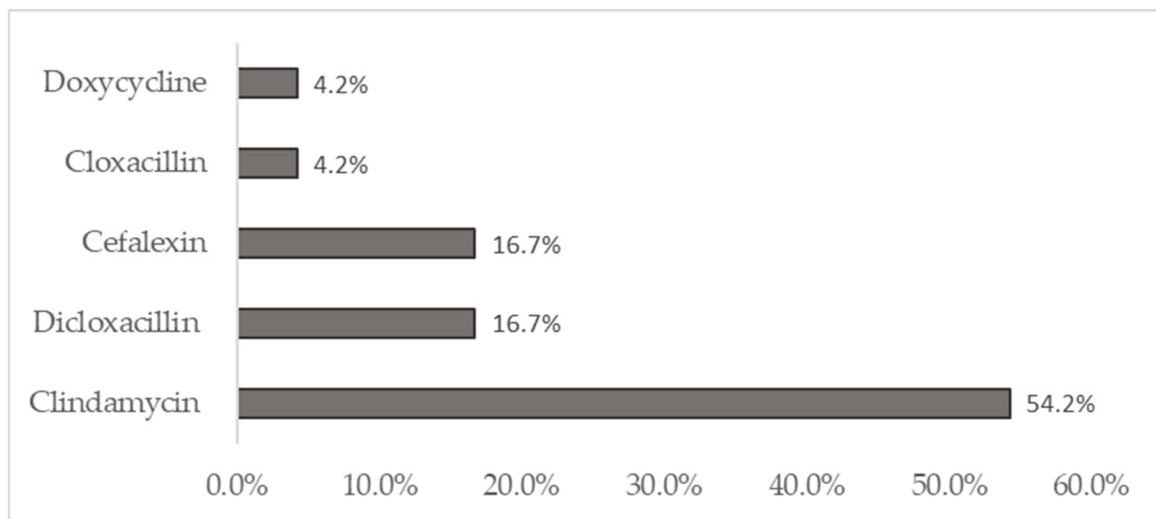


Рис. 1.5 Антибіотики, призначенні після виписки пацієнтів

Згідно з результатами досліджень, найбільш частим збудником, виділеним як із крові, так і з вогнища запалення, був метицилін-чутливий *Staphylococcus aureus*. Жоден із зразків не містив ізолятів MRSA. Водночас зразки не піддавалися аналізу на наявність PVL. Хоча *Kingella kingae* вважається однією з провідних етіологічних причин гострого ОМ у дітей раннього віку, її виявлення обмежалося лише одним випадком — у посіві крові та зразку кісткової аспірації у дитини віком до 5 років [29].

За даними літератури, найпоширенішими ускладненнями у пацієнтів при лікуванні гострий ОМ є тромбоз глибоких вен, утворення абсцесу, запалення дихальних шляхів, септичний артрит та флегмона [15].

Нині рекомендується коротша тривалість (2-7 днів) внутрішньовенного введення АМП перед деескалацією, оскільки це може скоротити тривалість госпіталізації, фінансові витрати, а також запобігти розвитку ускладнень, пов'язаних з тривалим внутрішньовенним застосуванням. Окрім того, дослідження показують що короткі курси АМТ мають високу ефективність [14]. Однак, у деяких випадках внутрішньовенне введення АМП може бути подовжене через проблеми з комплаєнсом пацієнтів [16]. Фактори, що впливають на перехід до пероральної АМТ у дітей, залишаються недостатньо

вивченими, тому неможливо чітко оцінити, яка частка пацієнтів могла би здійснити цей перехід на більш ранньому етапі лікування [30]. Відповідно до результатів досліджень, для оптимізації стратегії переходу від парентеральної до пероральної АБТ необхідно сформулювати локальні клінічні рекомендації, які обґрунтовують як раннє, так і відтерміноване припинення внутрішньовенного введення АМП. До основних факторів, що сприяють ранньому переходу на пероральну терапію у дітей, належать [16]:

- відсутність ускладнень, зокрема сепсису, гематогенного поширення інфекції (наприклад, розвиток пневмонії) або тромбозу глибоких вен;
- відсутність високої температури тіла протягом щонайменше двох діб;
- суттєве клінічне покращення (зменшення або зникнення болю, еритеми);
- істотне зниження рівня маркерів запалення;
- відсутність високовірулентних патогенів, таких як *Salmonella spp.*, MRSA або *S. aureus*, що продукує PVL;
- негативні результати повторного посіву крові (за умови первинного виявлення збудника)

Вибір АМП для пероральної терапії ОМ у дітей залишається предметом дискусій. Згідно з існуючими рекомендаціями, призначення пероральних АМП має відповідати спектру дії та фармакокінетичним характеристикам препаратів, що застосовувалися на етапі внутрішньовенного лікування [11]. За даними досліджень, у педіатричній практиці при ОМ часто здійснюється заміна АМП під час переходу від парентеральної до пероральної терапії. Це може бути зумовлено відсутністю пероральних форм АМП, які застосовувалися внутрішньовенно на попередньому етапі лікування. У регіонах із низьким рівнем поширеності MRSA рекомендованими АМП для перорального застосування є цефалоспорини I або II покоління, що відповідало обраній тактиці в більшості клінічних випадків, або кліндаміцин як можливий альтернативний АМП [13].

Існують дані, що свідчать про високу ефективність АБТ (до 90% випадків) у пацієнтів з гострим ОМ за умови своєчасної діагностики та раннього початку лікування [13]. Хірургічне втручання, зокрема дренування, може бути необхідним у разі наявності гною або абсцесу. Проте на сьогодні не досягнуто єдиного консенсусу щодо чітких показань, оптимального часу та обсягу хірургічного втручання, а також критеріїв для його уникнення. Наприклад, у випадках наявності лише ранніх рентгенологічних ознак деструкції кісткової тканини та локального накопичення гною монотерапія АМП може бути достатньою [14].

Таким чином, актуальними є подальші дослідження епідеміології, патогенезу та лікування ОМ у дітей, що дозволить отримати більш детальну інформацію та доказову базу для розробки міжнародних клінічних рекомендацій [13]. Окрім того, важливим є вивчення ролі фармацевтів у забезпеченні раціонального застосування антимікробних препаратів, зокрема кліндаміцину, для лікування остеомієліту у дітей.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому розділі викладено основні методи та матеріали, що використовувалися для дослідження ролі фармацевтичної опіки при застосуванні кліндаміцину у дітей з ОМ.

У роботі було використано наступні методи досліджень:

- бібліосемантичний (аналіз літературних джерел щодо використання кліндаміцину у дітей з остеомієлітом);
- ретроспективний (вивчення медичних карток дітей із остеомієлітом);
- соціологічний (анкетне опитування клінічних фармацевтів);
- статистичний (обробка отриманих результатів дослідження та їх представлення).

У межах соціологічного методу наукової роботи було проведено анонімне анкетування клінічних фармацевтів щодо фармацевтичної опіки при використанні кліндаміцину для лікування ОМ у дітей за допомогою Google-форм. Метою опитування було дослідити особливості фармацевтичної опіки під час використання кліндаміцину, а також отримати дані щодо частоти його призначення, режиму застосування та можливих небажаних ефектів. Анкета, наведена у таблиці 2.1, складалася з 8 запитань, які охоплювали реєстраційні дані та аспекти використання АМП. Анкета містила як закриті, так і відкриті питання, що надавали респондентам можливість вибирати один або кілька варіантів відповіді, а також додавати власні коментарі. Посилання на Google-форми були розміщені у фармацевтичній спільноті клінічних фармацевтів. Опитування проводилося протягом лютого 2025 року.

Таблиця 2.1

Анкета для клінічних фармацевтів

Перелік запитань	Варіанти відповідей
1. Вкажіть вашу посаду:	• Клінічний фармацевт • Фармацевт • Лікар-епідеміолог

	• Помічник лікаря епідеміолога
2. Як часто ви моніторите використання кліндаміцину у дітей у вашому закладі охорони здоров'я?	• Регулярно (щоденно/щотижнево) • Час від часу (раз на місяць або рідше) • Не моніторю • Заклад не надає медичну допомогу дітям • В нашій клініці не призначають цей препарат дітям
3. Чи звертаєте ви увагу на корегування дози?	• Так, завжди • Так, інколи • Ні, не звертаю • У випадку призначення дорослим звертаю
4. Які основні критерії ви враховуєте при оцінці призначення кліндаміцину? (можете обрати декілька варіантів відповідей)	• Чутливість збудника • Попереднє використання антибіотиків • Супутня патологія • Ризик розвитку <i>Clostridioides difficile</i>-інфекції • Вік дитини • Чутливість
5. Чи спостерігали ви випадки антибіотикорезистентності до кліндаміцину у вашій практиці?	• Так, часто • Так, рідко • Ні • Важко відповісти
6. Які заходи інфекційного контролю ви рекомендуєте для зниження ризику ускладнень при терапії кліндаміцином? (можете обрати декілька варіантів відповідей)	• Контроль тривалості антибіотикотерапії • Перехід з парентерального на пероральне введення за можливості • Регулярний моніторинг небажаних ефектів • Враховувати результати мікробіологічних досліджень

7. Чи проводите ви навчання для медичного персоналу щодо раціонального використання кліндаміцину?	• Так, регулярно • Так, але рідко • Ні, не планую • Ні, не проводжу • Я особисто не проводжу навчання з використання АМП
8. Чи потребуєте ви додаткових навчальних матеріалів або рекомендацій щодо застосування кліндаміцину у дітей?	• Так, було б корисно • Ні, мені вистачає наявних знань • Важко відповісти

За результатами анкетування було зібрано 20 заповнених анкет від клінічних фармацевтів. Розподіл учасників опитування за посадою відображено на рисунку 2.1. Більшість опитаних респондентів працюють в закладах охорони здоров'я на посаді клінічного фармацевта (85%).

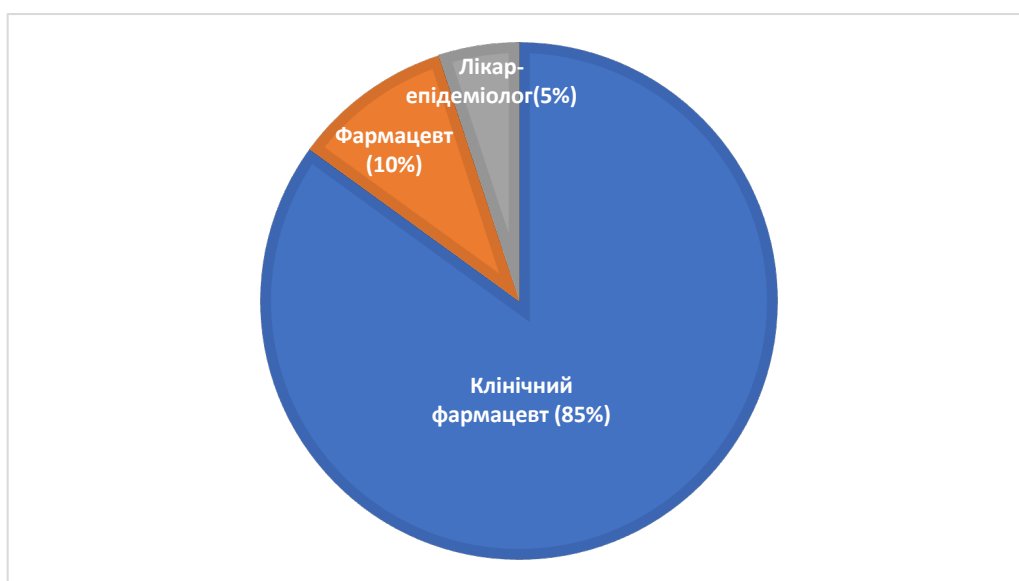


Рис. 2.1. Диференціація респондентів за посадою

Під час проведення дослідження було забезпечено дотримання принципів анонімності учасників та добровільної участі, що відповідає етичним стандартам соціальних і медичних досліджень.

На другому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз медичної документації дітей остеомієлітом (n=14). Серед дітей було 9 хлопчиків та 5 дівчаток (рис.2.3). Середній вік дітей становив $13,2 \pm 2,7$ роки.

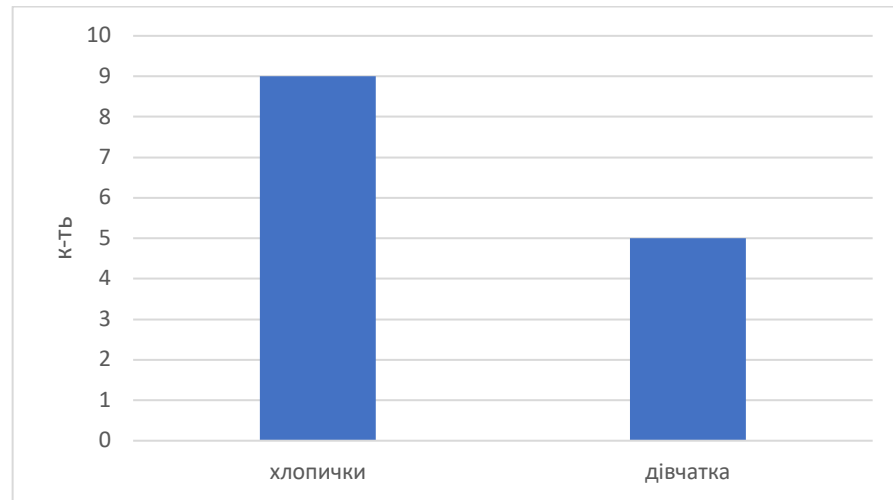


Рис. 2.2. Розподіл дітей за статтю

Було проведено аналіз листків призначень у дітей з остеомієлітом, оцінено частоту використання та схеми застосування кліндаміцину, а також визначено патогени, що висівалися у пацієнтів. Для детального вивчення обрано клінічний випадок дівчинки з діагностованим остеомієлітом великої гомілкової кістки, якій було призначено терапію з використанням кліндаміцину. Проведено оцінку призначеного лікування, зокрема аналіз потенційних ризиків лікарських взаємодій та відповідність терапії сучасним клінічним настановам. Дотримано принципів біоетики що включали забезпечення конфіденційності даних пацієнта, що гарантує етичність дослідження та безпеку для пацієнтів.

РОЗДІЛ 3. Результати дослідження, щодо фармацевтичної опіки при використанні кліндаміцину у дітей з остеомієлітом

3.1. Результати анкетування клінічних фармацевтів

За результатами дослідження стало відомо, що 100% опитаних респондентів стикались з препаратом кліндаміцин у професійній діяльності. Прослідкувати частоту використання можна за наведеною діаграмою (рис. 3.1.) Близько 45% всіх опитуваних респондентів відмітили, що моніторять використання кліндаміцину в їх закладі охорони здоров'я «регулярно», інші 45% – «час від часу». Ще 5% вказали, що «заклад не надає медичну допомогу дітям», та 5% «не призначають цей препарат дітям». Ці дані вказують на високий рівень використання препаратів на основі кліндаміцину.



Рис. 3.1 Моніторинг використання кліндаміцину в закладах охорони здоров'я

Під час проведення опитування для нас було важливо дізнатись, які критерії враховують клінічні фармацевти при оцінці призначення кліндаміцину, чи були випадки антибіотикорезистентності до кліндаміцину, а також чи звертають увагу на корегування дози. Можемо зазначити, що найбільша частина відповідей, а саме 70%, завжди звертають увагу пацієнтів на корегування дози. 20% – відповіли, що інколи звертають увагу, 5% – не

звертають, та ще 5% – звертають увагу при призначенні препарату дорослим (рис.3.2). Результати опитування свідчать про те, що більшість клінічних фармацевтів звертають увагу на необхідність корегування дози.



Рис.3.2 Аналіз відповідей респондентів щодо корегування дози кліндаміцину

Аналізуючи відповіді на питання «Які основні критерії ви враховуєте при оцінці призначення кліндаміцину?» можемо зробити наступні висновки. Найбільше відповідей, а саме 20 відмічають чутливість збудника. 13 відповідей вказують на ризик розвитку *Clostridioides difficile* – інфекції, 9 – на попереднє використання антибіотиків, 5 – на супутню патологію, 1 – на вік дитини, та 1 – на чутливість (рис. 3.3.).

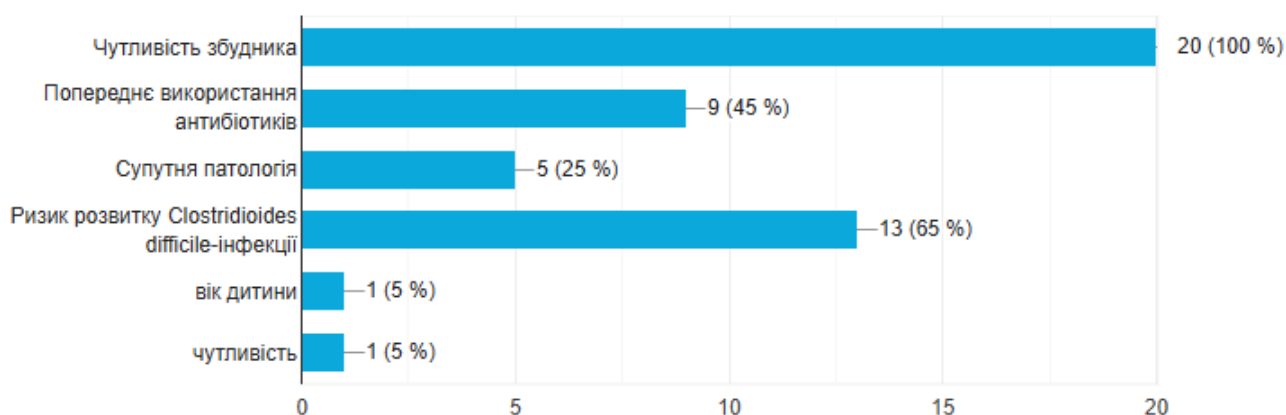


Рис. 3.3 Аналіз відповідей респондентів щодо оцінки призначення кліндаміцину

Примітка. Загальна сума відповідей не становить 100%, оскільки респонденти могли вибрати кілька варіантів відповідей

Основне завдання для нас – проаналізувати фармацевтичну опіку клінічних фармацевтів при назначенні кліндаміцину. Для цього ми сформуvalи такі запити: які заходи інфекційного контролю ви рекомендуєте для зниження ризику ускладнень при терапії кліндаміцином? Важливо відмітити, що 90% опитуваних звертають увагу на контроль тривалості антибіотикотерапії. Крім того, 40% опитаних вказали важливим перехід з парентерального на пероральне введення, за можливості. Решта 25% респондентів підкреслили регулярний моніторинг небажаних ефектів, та 5% зазначили враховувати результати мікробіологічних досліджень.

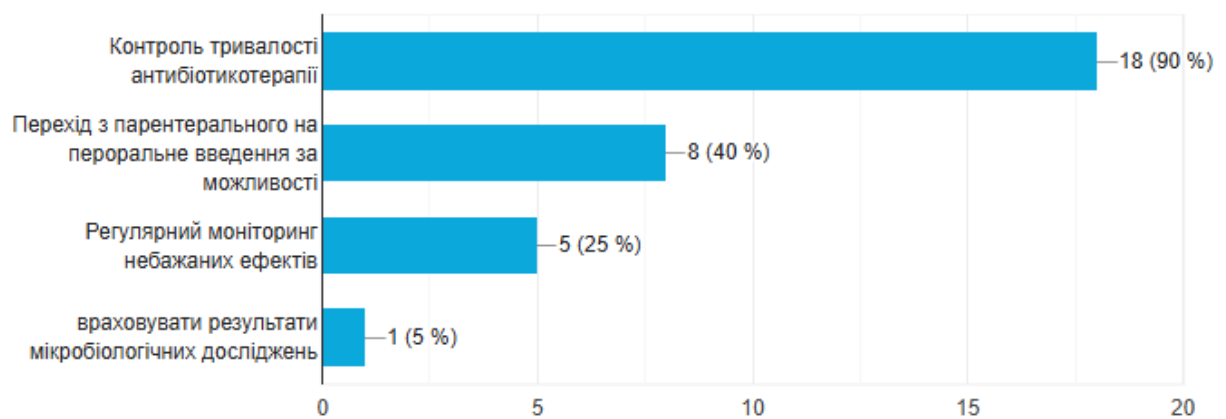


Рис. 3.4 Аналіз відповідей респондентів щодо заходів інфекційного контролю для зниження ризику ускладнень при терапії кліндаміцином

Примітка. Загальна сума відповідей не становить 100%, оскільки респонденти могли вибрати кілька варіантів відповідей

За результатом опитування встановлено, що 75% респондентів рідко спостерігали випадки антибіотикорезистентності до кліндаміцину (рис. 3.5). Разом з тим, 10% респондентів часто помічали антибіотикорезистентність та 10% – не спостерігали. Варто відмітити, що згідно нашого опитування 5% респондентів зазначають, що їм важко відповісти на дане запитання.

Чи спостерігали ви випадки антибіотикорезистентності до кліндаміцину у вашій практиці?
20 відповідей

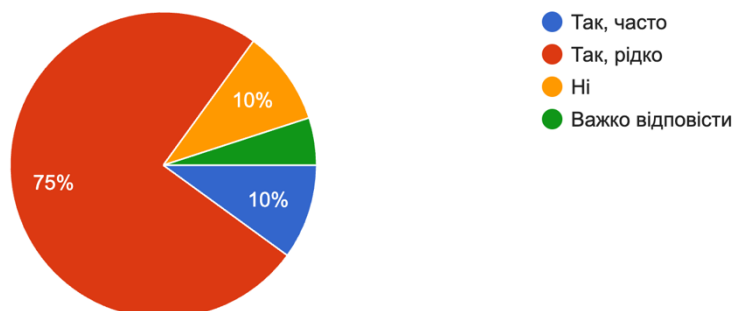


Рис.3.5 Аналіз відповідей респондентів щодо резистентності до кліндаміцину

Отже, фармацевтична опіка забезпечує безпеку та ефективність застосування кліндаміцину. Отримані результати вказують на необхідність акцентувати увагу на корегування дози. Тож доцільно проводити навчання медичного персоналу щодо раціонального використання кліндаміцину.

У наступному розділі роботи проведено аналіз призначень лікарських засобів дітям з остеомієлітом. Описано клінічний випадок дівчинки, яка перебувала на лікуванні в одному з медичних закладів м. Київ.

3.2. Аналіз антибіотикотерапії у дітей з остеомієлітом

У таблиці 3.1 представлено частоту застосування антибіотиків у лікуванні остеомієліту у дітей, розподілених за віковими групами.

Вік (роки)	стать	Діагноз	Патоген	АМП
17	ч	Інший хронічний гематогенний остеомієліт, ділянка таза та стегно	S. aureus	Амікацин
17	ч	Інший хронічний гематогенний остеомієліт, ділянка таза та стегно	немає	Цефазолін

10	ч	Інший хронічний гематогенний остеомієліт, ділянка таза та стегно	<i>S. aureus</i>	Цефазолін
14	ж	Інший хронічний гематогенний остеомієліт, ділянка таза та стегно	<i>S. aureus</i>	Кліндаміцин
16	ч	Інший хронічний остеомієліт, ділянка таза та стегно	немає	Цефазолін
16	ч	Інший хронічний остеомієліт, ділянка таза та стегно	MRSA	Кліндаміцин
10	ч	Гострий гематогенний остеомієліт, ділянка гомілковостопного суглоба та стопи	<i>S. aureus</i>	Кліндаміцин
10	ч	Гострий гематогенний остеомієліт	MRSA	Лінкоміцин
12	ж	Гострий гематогенний остеомієліт	<i>S. aureus</i>	Цефтум
9	ж	Гострий гематогенний остеомієліт	немає	Цефтум
12	ж	Інший хронічний остеомієліт, ділянка таза та стегно	<i>S. aureus</i>	Кліндаміцин, іменем, рифампіцин
15	ч	Інший хронічний гематогенний остеомієліт, ділянка таза та стегно	немає	Кліндаміцин
14	ч	Інший хронічний гематогенний остеомієліт, ділянка таза та стегно	<i>S. aureus</i>	Кліндаміцин
14	ж	Інший остеомієліт, гомілка. Вторинний остеомієліт н/3 лівої великогомілкової кістки.	<i>S. aureus</i>	Кліндаміцин, лінезолід, рифампіцин

Згідно з отриманими результатами, 50% дітей отримували кліндаміцин у рамках терапії остеомієліту. Кліндаміцин застосовувався як для лікування хронічних, так і гострих форм остеомієліту, ставши препаратом вибору при інфекціях, спричинених *S. aureus* та *MRSA*. У деяких випадках, особливо при лікуванні інфекцій, що викликані зазначеними патогенами, використовувалися комбінації антибіотиків, зокрема кліндаміцин в поєднанні

з рифампіцином. Отримані дані підтверджують значущість кліндаміцину в клінічній практиці для лікування остеомієліту у дітей.

Для детального аналізу особливостей використання кліндаміцину при остеомієліті та ролі фармацевтичної опіки в цьому контексті було проведено вивчення клінічного випадку дитини.

ПІБ: Т. К. С.

Вік: 14 років

Стать: Жіноча

Анамнез життя: щеплення за віком. Перенесені інфекції: вітрянка. Хронічні захворювання: розсіяний склероз, на диспансерному обліку у невролога. Травми та операції: не було.

Анамнез захворювання: після травми кінцівки. 2 місяці по тому було встановлено діагноз: асептичний некроз дистального епіфізу лівої стегнової кістки, проксимального метафізу та н/3 лівої великогомілкової кістки, лівої таранної кістки з вторинним інфікуванням.

Об'єктивний стан: загальний стан відносно задовільний. Температура 36,8°C. Тони серця ритмічні, ЧД 18/хв, дихання везикулярне. Шкіра звичайного кольору, язик вологий. Живіт м'який, симетричний.

Основний діагноз [M86.86]: Інший остеомієліт, гомілка. Вторинний остеомієліт н/3 лівої великогомілкової кістки.

Основний діагноз [M87.00]: Ідіопатичний асептичний некроз кістки, множинні локалізації. Асептичний некроз дистального епіфізу лівої стегнової кістки, проксимального метафізу та н/3 лівої великогомілкової кістки, крижово-куприкового зчленування з права.

Супутній діагноз: Розсіяний склероз, вторинний глюкокортикоїд - індукований остеопороз, дефіцит вітаміну D.

Консультація спеціалістів: ЛОР, педіатр, невролог.

Обстеження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, група крові, загальний аналіз сечі, посіви гною, КТ, рентгендослідження.

Оперативні втручання: 3 пункції гематоми м'яких тканин, некрсеквестрэктомія лівої великогомілкової кістки.

Стан на момент виписки: відносно задовільний.

Локальний статус: по медіальній поверхні п/о рана чиста. Шви спроможні, виділення серозне в мізерній кількості. Туалет рани, гумовий випускник, компрес з ДМСО, а/с пов'язка.

За даними медичної картки нам також відомо, що пацієнтці була призначена комплексна антимікробна терапія, яка включала кліндаміцин, лінезолід та рифампіцин, а також препарати для симптоматичного лікування (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Призначене лікування пацієнтці

Лікарський засіб	Дозовий режим
Кліндаміцин	450 мг 2р/д (2 тижні)
Лінезолід	600 мг 2р/д (2 тижні)
Рифампіцин	150 мг 1р/д (2 тижні)
Дифенгідрамін	1,0 (3 доби)
Метамізол натрію	1,5 (3 доби)
Дротаверин	2р/д (2 тижні)
Вітамін D	4000 МО 1р/д (2 місяці), потім перейти на 2000 МО 1р/д (протягом 1 року)
Кальцій	500 мг 2р/д (протягом 1 року)
Комплекс вітамінів групи В	1р/д (1 місяць)
Гліцин	3 р/д (1 місяць)

Тривалість антибіотикотерапії становила 2 тижні, що відповідає міжнародним клінічним рекомендаціям. У нашому клінічному випадку важливу роль відіграє індивідуальний підхід до дозування лікарських засобів. Дозу кліндаміцину та інших призначених антимікробних засобів необхідно коригувати з урахуванням маси тіла дитини. Це підкреслює важливість фармацевтичної опіки (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості застосування лікарських засобів з урахуванням віку дитини

№	МНН	Заходи профілактики
1	Кліндаміцин	Дозу кліндаміцину слід призначити з урахуванням маси тіла
2	Лінезолід	Дозу лінезоліду слід призначити з урахуванням маси тіла
3	Рифампіцин	Дозу рифампіцину слід призначити з урахуванням маси тіла
4	Дифенгідрамін	Дітям від 6 до 12 років – по 1-2,5 мл (10 - 25 мг) кожні 6 -8 год, але не більше 120 мг на добу
5	Метамізол натрію	Дітям віком від 12 до 14 років –по 250 мг 1–2 рази на добу
6	Дротаверин	для дітей віком від 12років максимальна добова доза становить 160 мг (розділена на 2-4 прийоми)

У процесі фармакотерапії важливим аспектом є врахування можливих лікарських взаємодій, які можуть вплинути на ефективність та безпеку лікування. Важливо враховувати механізми таких взаємодій, зокрема

фармакокінетичні (всмоктування, метаболізм, розподіл, виведення) та фармакодинамічні (посилення або пригнічення ефектів лікарських засобів).

У ході дослідження нами було проведено аналіз призначених препаратів з метою виявлення потенційних взаємодій. Результати наведені у (таблиці 3.4) та (таблиці 3.4).

Таблиця 3.4

Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів, призначених пацієнту

№	Препарат	1	2	3	4	5	6
1	Кліндаміцин	X	+	-	+	+	+
2	Лінезолід	+	X	+	+	+	+
3	Рифампіцин	+	+	X	+	+	+
4	Дифенгідрамін	+	+	-	X	+	+
5	Метамізол натрію	+	+	-	+	X	+
6	Дротаверин	+	+	+	+	+	X

Таблиця 3.5

Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів, призначених пацієнту

№	Препарат	1	2	3	4	5	6
1	Кліндаміцин	X	+	+	-	+	+
2	Лінезолід	+	X	+	+	+	+
3	Рифампіцин	+	+	X	+	+	+
4	Дифенгідрамін	-	+	-	X	+	+
5	Метамізол натрію	-	+	-	+	X	+
6	Дротаверин	+	+	+	+	+	X

Примітки: «+» - позитивна взаємодія, «-» - негативна взаємодія

Лікування остеомієліту у дитини відповідає міжнародним рекомендаціям. Але варто відмітити, що крім вторинного остеомієліту великогомілкової кістки, пацієнтка має супутні діагнози: розсіяний склероз та глюкокортикоїд – індукований остеопороз. Наявність цих захворювань вимагає призначенню препаратів для лікування супутніх захворювань. Варто зазначити, що наявні в призначенні, лікарські засоби метаболізуються в печінці, а виводяться ниркам. Тому потрібно наголосити на проведенні діагностики печінки та нирок перед початком та впродовж лікування. Також важливим фактором є призначення для тривалого лікування лікарських засобів: кліндаміцин 450 мг, лінезолід 600 мг, рифампіцин 150 мг. Тривале використання цих ЛЗ може призвести до підвищеного ризику виникнення небажаних ефектів з боку ШКТ, тому доцільно додатково призначити препарати для відновлення мікрофлорного балансу кишківника. Відомо, рифампіцин знижує ефективність кліндаміцину, індукуючи ферменти метаболізму та сприяючи резистентності бактерій. А метамізол натрію може посилювати ризик пригнічення функції кісткового мозку (наприклад, агранулоцитозу), що є рідкісним, але можливим побічним ефектом кліндаміцину. Ризик або вираженість метгемоглобінемії можуть підвищуватися при поєднанні кліндаміцину з димедролом.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Під час роботи над випускною кваліфікаційною роботою нами були опрацьовані анкетування 20 респондентів та проведений огляд клінічного випадку картки пацієнтки. Дані дослідження дали змогу вивчити структуру призначень кліндаміцину при лікуванні остеомієліту у дітей, оцінити ризики лікарських взаємодій кліндаміцину, встановити особливості корегування дози клінічними фармацевтами та заходи інфекційного контролю для зниження ризику ускладнень при терапії кліндаміцином.

1. Кліндаміцин помірно застосовується для лікування остемієліту у дітей (100% респондентів, із них 45% відзначають часте призначення). Клінічні фармацевти основну увагу звертають на тривалість антибіотикотерапії (90%), на перехід з парентерального напероральне введення (40%), регулярний моніторинг небажаних ефектів (25%) та результати мікробіологічних досліджень (5%).
2. Аналіз клінічного випадку пацієнтки 14 років свідчить про потенційні ризики взаємодій кліндаміцину з рифампіцином, з димедролом, та метамізолом натрію. Особливу увагу слід приділяти корегуванню дози, адже мова йде про призначення препарату для дитини.
3. 75% клінічних фармацевтів рідко спостерігали резистентність до кліндаміцину, 10% - виявляли такі випадки, і 10% - не виявляли.

Практична рекомендація

Відповідно до описаного в роботі огляду виписки з медичної картки пацієнтки розроблено рекомендації:

- Призначити раціональну антимікробну терапію.
- Замінити димедрол іншим препаратом або прибрати з призначення.
- Обов'язково звернути увагу та призначити препарати для відновлення мікробного балансу кишківника.
- Змінити заходи клініко-лабораторної діагностики: контроль функцій печінки – АЛТ, АСТ, білірубін загальний.

SUMMARY

Bazhenova Anastasiia

Pharmaceutical care when using clindamycin in children with osteomyelitis

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Scientific supervisor: candidate of biological sciences, Associate Professor Temirova Olena

Key words: clindamycin, osteomyelitis, pharmaceutical care.

Relevance: despite significant progress in the development of modern medicine, the treatment of osteomyelitis remains one of the most pressing problems of paediatric surgery, especially in preschool children. This is due to the high risk of complications and orthopaedic consequences that can occur throughout the child's growth and lead to disability.

Purpose: to study the features of pharmaceutical care in the use of clindamycin in children with osteomyelitis and to develop recommendations for optimising therapy.

Methods: an online survey of clinical pharmacists was conducted using Google forms. The questionnaire, involving 20 respondents, concerned the frequency of clindamycin prescription, the level of awareness of dose adjustment, cases of antibiotic resistance and criteria for its prescription.

Results: The survey showed that 40% of clinical pharmacists regularly monitor the use of clindamycin in children, 45% do so periodically, 5% said that their institution does not provide medical care for children, and another 5% said that the drug is not prescribed to children.

It was found that 70% of clinical pharmacists regularly pay attention to adjusting the dose of clindamycin when prescribing to children, which indicates that they comply with the requirements of pharmaceutical care. In addition, 20% of respondents reported that they sometimes pay attention to dose adjustment. At the same time, 5% do not take dose adjustment into account, and 5% emphasise the

importance of dose adjustment only when prescribing clindamycin to adults. According to the survey, 75% of respondents observed rare cases of antibiotic resistance to clindamycin. While 10% said that they had noticed frequent cases of resistance, another 10% did not have any such cases.

Conclusions: the study showed that most clinical pharmacists actively monitor the use of clindamycin in children and pay attention to dosage adjustments, which indicates compliance with pharmaceutical care requirements. However, some respondents noted insufficient attention to this process or restrictions in the use of the drug. Rare cases of antibiotic resistance to clindamycin indicate the need for tighter control over the use of antimicrobials. These results indicate the need to improve cooperation between pharmacists and physicians to optimise therapy and prevent the development of resistance.





МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ



Clinical Annual Scientific Experience 2025

CERTIFICATE

№250120102
IS AWARDED TO

ANASTASIA BAZHENOVA

Scientific supervisor:

TEMIROVA OLENA

FOR PRESENTATION OF STUDENT'S SCIENTIFIC WORK
IN THE SECTION OF

**CLINICAL PHARMACOLOGY AND
CLINICAL PHARMACY**

Zemskov S.

Vice-rector for research and
innovations, professor, MD. DSC

Syrvatka R.

Head of Kysil SSS



Список використаних джерел

1. Walter, N., Bärthel, S., Alt, V., & Rupp, M. (2021). The Epidemiology of Osteomyelitis in Children. *Children* (Basel, Switzerland), 8(11), 1000. <https://doi.org/10.3390/children8111000>
2. Dhagey, I. A., Liu, Z. X., Zhong, H. F., Chen, P., Qalalwa, M., Martin, V. T., Ulrich, M., Jiang, N., & Yu, B. (2024). Pediatric calcaneal osteomyelitis: an analysis of literature-reported 128 cases. *BMC infectious diseases*, 24(1), 998. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09887-9>
3. Tseng C.H., Chen J.H., Muo C.H., Chang Y.J., Sung F.C., Hsu C.Y. Increased risk of ischaemic stroke amongst patients with chronic osteomyelitis: a population-based cohort study in Taiwan // *European journal of neurology*. — 2015. — 22(4). — P. 633-639.
4. Bonnaire, A., Vernet-Garnier, V., Lebrun, D., Bajolet, O., Bonnet, M., Hentzien, M., Ohl, X., Diallo, S., & Bani-Sadr, F. (2021). Clindamycin combination treatment for the treatment of bone and joint infections caused by clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus* spp. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 99(1), 115225. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115225>
5. Congedi S., Minotti C., Giaquinto C. Acute infectious osteomyelitis in children: new treatment strategies for an old enemy - PubMed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394145/>
6. Analysis of antimicrobial resistance and clinical features of *Staphylococcus aureus*-infected bone and joint infections in children - PubMed / X. Chen et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39891151/>
7. Kumar P. A review on quinoline derivatives as anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agents - PubMed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190843/>
8. Shenoy P. A., Vishwanath S., Bhat S. N. Microbiological profile of chronic osteomyelitis with special reference to anaerobic osteomyelitis in a tertiary care

- hospital of coastal Karnataka - PubMed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345150/>
9. Antimicrobial resistance profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in children reported from the ISPED surveillance of bacterial resistance, 2016-2021 - PubMed / X. Wu et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36743309/>
 10. Acute osteomyelitis/septic pulmonary embolism associated with familial infections caused by PVL-positive ST6562 MRSA-IVa, a presumptive variant of USA300 clone - PubMed / N. Harada et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37583479/>
 11. Temirova, O. A., Momro, Y. V., Gromova, O. L., & Khaitovych, M. V. (2023). Pharmaceutical care in the treatment of menstrual cycle disorders among women of reproductive age: rational choice and use of drugs. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (4), 105-114. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.09>
 12. Bonnaire A., Clindamycin combination treatment for the treatment of bone and joint infections caused by clindamycin-susceptible, erythromycin - resistant *Staphylococcus* spp - PubMed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099073/>
 13. Congedi S., Minotti C., Giaquinto C. Acute infectious osteomyelitis in children: new treatment strategies for an old enemy - PubMed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394145/>
 14. Management and Outcome of Invasive Clindamycin-Resistant MRSA Community-Associated Infections in Children - PubMed / A. E. Macias et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39858392/>
 15. Trimethoprim-Sulfamethoxazole for pediatric osteoarticular infections - pubmed / L. M. McDaniel et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37757866/>
 16. Kumar P. A review on quinoline derivatives as anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agents - PubMed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190843/>

17. Schechter M. C., Sax P. E., Cortés-Penfield N. What is the best oral therapy for staph aureus osteomyelitis? - pubmed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38319854/>
18. Thi H. N., Tran Dang X., Thi Bich N. H. High prevalence of panton-valentine leukocidin among staphylococcus aureus causing acute hematogenous bone and joint infections from a tertiary children's hospital in vietnam - pubmed. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38567978/>
19. Clinical and epidemiological differences in staphylococcal osteoarticular infections: insights for developing hospital-based infection control interventions - PubMed / J. Figueiredo et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39921754/>
20. Acute presentation of clavicular osteomyelitis in an 8-year-old patient - pubmed / S. D. Jarrin et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024162/>
21. Гіппократ КТ. *Афоризми Гіппократа: з перекладом латинською та англійською мовами*. Спеціальна ред. Бібліотека «Класики медицини»; 1982. VIII, стор. 314.
22. <https://compendium.com.ua/uk/akt/82/2826/rifampicinum/>
23. <https://compendium.com.ua/uk/akt/76/64590/linezolidum/>
24. Murphy PB, Bistas KG, Patel P, et al. Clindamycin. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>
25. Analysis of antimicrobial resistance and clinical features of Staphylococcus aureus-infected bone and joint infections in children - PubMed / X. Chen et al. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39891151/>
26. Armillei, M. K., Lomakin, I. B., Del Rosso, J. Q., Grada, A., & Bunick, C. G. (2024). Scientific Rationale and Clinical Basis for Clindamycin Use in the Treatment of Dermatologic Disease. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 13(3), 270. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030270>
27. Thi H. N., Tran Dang X., Thi Bich N. H. High prevalence of panton-valentine leukocidin among staphylococcus aureus causing acute hematogenous bone and

joint infections from a tertiary children's hospital in vietnam - pubmed. PubMed.

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38567978/>

28. Babiker, A., Li, X., Lai, Y. L., Strich, J. R., Warner, S., Sarzynski, S., Dekker, J. P., Danner, R. L., & Kadri, S. S. (2021). Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(5), 697–710. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30523-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30523-5)
29. <https://compendium.com.ua/uk/akt/76/64590/linezolidum/>
30. <https://compendium.com.ua/uk/akt/67/3083/clindamycinum/>