

LENA: \\10.10.0.1\сервери\Юля_Лена\ЗУ_2024\Артеріум_Основні ліки_07_2024

Основні ліки ВООЗ та AWaRe

Рекомендації щодо антибіотиків першого і другого вибору для емпіричної терапії негоспітальної пневмонії, середнього отиту та загострення ХОЗЛ

За оцінками, в 2019 р. антибіотикорезистентність (АБР) була причиною смерті $\approx 1,3$ млн людей в усьому світі та вплинула на якість життя ще мільйонів [1]. Надійні, комплексні дані епіднагляду щодо АБР мікроорганізмів здебільшого збираються в країнах із високим рівнем доходу [2, 3]. Однак доступні дані для країн із низьким і середнім рівнями доходу, особливо щодо позалікарняних інфекцій, чітко свідчать про те, що АБР є загальносвітовою проблемою, причому найбільший тягар, імовірно, мають саме країни з низьким рівнем доходу [4-6].

В Орієнтовному переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines, EML) надано перевагу лікарським засобам, які мають значну глобальну цінність для охорони здоров'я. EML також може надати важливу інформацію щодо правильного застосування ліків. Із 2017 р. у відповідь на щоразу більшу проблему резистентності до протимікробних препаратів АБ, внесених до переліку EML, були переглянуті та розподілені на 3 групи: доступ (Access), спостереження (Watch), резерв (Reserve), в результаті чого створено нову класифікацію – AWaRe. Ці категорії розроблено з урахуванням впливу різних АБ і класів на стійкість до протимікробних препаратів, а також наслідків їхнього належного застосування. Вибір АБ доступу, спостереження та резерву (як першого, так і другого вибору для кожної інфекції) базується на клінічних доказах.

Нижче розглянуто стислі резюме систематичних оглядів, дані клінічних настанов і висновки експертів щодо раціонального вибору АБ на прикладі окремих захворювань: у фокусі уваги – позалікарняна пневмонія в дорослих пацієнтів, загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і гострий середній отит.

Позалікарняна пневмонія в дорослих пацієнтів

Розглянуто 1 рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) [11] та 21 систематичний огляд [12-32]. 5 систематичних оглядів і РКД включено з оцінкою якості в межах 60-90% [11-16].

Визначено 8 потенційно релевантних клінічних настанов, якість яких варіюється в межах 62-90% [33-40]. Лише 2 відповідали критеріям прийнятності [33, 37]: 1 – зі Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії, інша – із США (табл. 1).

Позиція Робочої групи

Амоксицилін (або феноксиметилпеніцилін) обрано як препарат першого вибору для лікування позалікарняної пневмонії легкої та помірної тяжкості на основі не меншої ефективності β -лактамних АБ у РКД і відсутності статистично значущих відмінностей в ефективності одного класу порівняно з іншими в систематичних оглядах, відносно низький потенціал резистентності порівняно з макролідами й фторхінолонами, а також вибір амоксициліну як препарату першого вибору в деяких настановах. Амоксицилін / клавуланова кислота та доксициклін обрані як другий вибір на основі їхнього внесення до клінічних практичних рекомендацій та низького потенціалу АБР. Цефотаксим або цефтріаксон у поєднанні з кларитроміцином були першим вибором при тяжкій позалікарняній пневмонії зі схожих причин, а амоксицилін / клавуланова кислота й кларитроміцин обрані як другий вибір.

Оскільки виявлено, що еритроміцин зумовлює більше побічних ефектів, ніж кларитроміцин, Робоча група не рекомендувала його. Азитроміцин також не запропонований через підвищений ризик серцево-судинних подій [41]. Незважаючи на те що всі фторхінолони пов'язані з потенційно значущими побічними ефектами, які стосуються сухожилів, м'язів, суглобів, нервів, центральної нервової системи, левофлоксацин запропоновано лише для цільового лікування (як і піперацилін-тазобактам і цефтазидим). Їхнє застосування має бути обмежено тяжкою пневмонією або пацієнтами з високим ризиком зараження резистентними збудниками, як-от *Pseudomonas aeruginosa*. Застосування цефтазидиму можна розглядати в регіонах, де меліойдоз є ендемічним. Ванкоміцин – варіант лікування пневмонії, зумовленої метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus*: хоча Робоча група не знайшла жодних доказів щодо ванкоміцину в систематичних

Таблиця 1. Позалікарняна пневмонія: рекомендації настанов		
Настанова	Позалікарняна пневмонія: вид	Рекомендації
British Thoracic Society (2009) [33] & National Institute for Health and Care Excellence (2014)	Лікування залежно від тяжкості захворювання	Легкий ступінь тяжкості: один АБ як початкова емпірична терапія. Середній ступінь тяжкості: комбінація амоксициліну та макролідів. Високий ступінь тяжкості: комбінація β -лактамного АБ з інгібітором β -лактамази та макролідом
Infectious Diseases Society of America & American Thoracic Society (2007) [37]	Лікування залежно від тяжкості захворювання в дорослих пацієнтів	Супутніх захворювань немає: макролід або доксициклін. Наявність супутніх захворювань: респираторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин або геміфлоксацин) чи комбінація β -лактамного АБ і макролідів (або доксицикліну). Інтенсивна терапія: комбінація β -лактамного АБ (цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам) і макролідів чи респираторного фторхінолону
	Підозрювана чи підтверджена інфекція <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Піперацилін-тазобактам або карбапенем у комбінації з ципрофлоксацином (або левофлоксацином) чи β -лактамним АБ з аміноглікозидом і азитроміцином
	Підозрювана чи підтверджена інфекція метицилінрезистентним <i>Staphylococcus aureus</i>	Ванкоміцин або лінезолід

Таблиця 2. Рекомендації Комітету експертів щодо вибору АБ для лікування позалікарняної пневмонії	
Позалікарняна пневмонія	
АБ першого вибору	АБ другого вибору
Позалікарняна пневмонія легкого та середнього ступенів тяжкості	
Амоксицилін (А)	Амоксицилін / клавуланова кислота (А)
Феноксиметилпеніцилін (А)	Доксициклін (А)
Тяжка позалікарняна пневмонія	
Цефотаксим або цефтріаксон (W) + кларитроміцин (W)	Амоксицилін / клавуланова кислота (А) + кларитроміцин (W)
АБ, запропоновані Робочою групою, але не обрані Комітетом	
Цефтазидим ^а , гентаміцин (діти) ^б , левофлоксацин ^а , піперацилін/тазобактам ^а , ванкоміцин ^а	
Примітки: А (Access) – АБ групи доступу; W (Watch) – АБ групи спостереження.	

Таблиця 3. Загострення ХОЗЛ: рекомендації настанов		
Настанова	Загострення ХОЗЛ: тип	Рекомендація
National Institute for Health and Care Excellence (2010) [54]	Вік пацієнтів >16 років	АБ лише за наявності гнійного мокротиння чи клінічних або рентгенологічних ознак пневмонії: ампіцилін, макролід або тетрациклін з урахуванням місцевої поширеності АБР
American Thoracic Society & European Respiratory Society (2004) [56]	Амбулаторні пацієнти	За зміни характеристик мокротиння розпочати прийом АБ (амоксицилін або ампіцилін, доксициклін, азитроміцин, кларитроміцин, диригетроміцин, рокситроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, залежно від місцевої поширеності АБР)
	Стаціонарні пацієнти	Амоксицилін / клавуланова кислота або респираторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) на основі даних про місцеву поширеність АБР. Комбіноване лікування у випадках підозри на <i>Pseudomonas spp.</i> та інші грамнегативні бактеріальні інфекції
Canadian Thoracic Society & Canadian Infectious Disease Society (2003) [55]	Трахеобронхіт	Без АБ
	Хронічний бронхіт без факторів ризику	Макроліди, цефалоспорины II або III покоління, амоксицилін, доксициклін чи сульфаметоксазол-триметоприм
	Ускладнений бронхіт із факторами ризику	Фторхінолони, β -лактамні АБ з інгібітором β -лактамази
	Хронічний гнійний бронхіт	Цілеспрямоване лікування виявленого збудника

Таблиця 4. Рекомендації Комітету експертів щодо вибору АБ для лікування загострень ХОЗЛ	
Загострення ХОЗЛ	
АБ першого вибору	АБ другого вибору
Амоксицилін (А)	Цефалексин (А)
Амоксицилін / клавуланова кислота (А)	Доксициклін (А)
АБ, запропоновані Робочою групою, але не рекомендовані Комітетом експертів	
Азитроміцин ^а , кларитроміцин ^а , левофлоксацин ^а	
Примітки: ^а з огляду на стійкість і проблеми щодо безпеки; А (Access) – АБ групи доступу.	

Таблиця 5. Гострий середній отит: рекомендації настанов		
Настанова	Середній отит: тип	Рекомендація
Canadian Paediatric Society (2016) [60]	Діти віком ≥ 6 міс	Амоксицилін (за потреби АБ)
American Academy of Pediatrics (2013) [61]	Діти віком 6 міс – 12 років	Амоксицилін
	Попереднє застосування амоксициліну	Амоксицилін / клавуланова кислота
	Алергія на пеніцилін	Цефалоспорины

Таблиця 6. Рекомендації Комітету експертів щодо вибору АБ для лікування гострого середнього отиту	
Гострий середній отит	
АБ першого вибору	АБ другого вибору
Амоксицилін (А)	Амоксицилін / клавуланова кислота (А)
АБ, запропоновані Робочою групою, але не рекомендовані Комітетом експертів	
Цефтріаксон, цефуросим	
Примітки: А (Access) – АБ групи доступу.	

оглядах, вона вважала доцільним внести його для емпіричної терапії у випадках підозри на інфекцію метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus*. Застосування ванкоміцину за пневмонії слід контролювати (як і використання інших АБ групи спостереження).

Рекомендації Комітету експертів

Комітет експертів рекомендує амоксицилін, феноксиметилпеніцилін як АБ першого вибору для лікування позалікарняної пневмонії легкого та середнього ступенів тяжкості, а амоксицилін / клавуланову кислоту чи доксициклін – як препарати другого вибору (табл. 2). Для лікування тяжкої позалікарняної пневмонії у дорослих рекомендовано кларитроміцин у комбінації з цефтріаксоном або цефотаксимом як варіанти першого вибору, а амоксицилін / клавуланову кислоту в комбінації з кларитроміцином – як лікування другого вибору.

Загострення ХОЗЛ

Визначено 11 систематичних оглядів щодо загострень ХОЗЛ [42-52], 1 був вилучений [44], два – виключені [46, 51]. Оцінка якості 8 включених оглядів коливалася в межах 65-78%.

Визначено 4 клінічні практичні настанови [53-56]. Один із документів не відповідав визначенню клінічних практичних настанов і був виключений [53]. Показники якості коливалися в межах 51,9-66,6% (табл. 3).

У 2016 р. Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) опубліковано попередження щодо застосування фторхінолонів за гострого бактеріального загострення хронічного бронхіту через потенційні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням АБ цього класу [57]. Основні побочування стосувалися інвалідизації та потенційно небезпечних побічних ефектів, зокрема вплив на сухожилля, м'язи та суглоби, а також периферичну нейропатію й ефекти з боку центральної нервової системи. FDA продовжує рекомендувати застосування фторхінолонів при небезпечних для життя інфекціях, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.

Позиція Робочої групи

Амоксицилін із клавулановою кислотою або без неї обрано як препарати першого вибору, тоді як цефалексин і доксициклін – як варіанти другого вибору. Диритроміцин і рокситроміцин не запропоновані, оскільки немає переваг порівняно із кларитроміцином, який також

рекомендований для інших інфекцій. Сульфаметоксазол-триметоприм також не пропонували, оскільки він зазначений лише в одній клінічній практичній настанові та нечасто застосовується при ХОЗЛ. Через побічну дію фторхінолонів і виникнення резистентності левофлоксацин та моксифлоксацин не зазначені. Робоча група вважає, що левофлоксацин можна розглядати лише тоді, коли варіанти першого та другого вибору недоступні (моксифлоксацин не ефективніший за левофлоксацин).

Рекомендації Комітету експертів

Комітет експертів зазначив, що доступних варіантів небагато, крім того, АБ потрібні лише для підгрупи пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ. Амоксицилін або амоксицилін / клавуланова кислота рекомендовані як АБ першого вибору, а цефалексин і доксициклін – як АБ другого вибору (табл. 4).

Середній отит

Середній отит характеризується високою захворюваністю, низькою смертністю та обмеженим впливом АБ на перебіг захворювання, тому в більшості випадків середнього отиту АБ не показані. Неналежне застосування АБ для самообмежувальних інфекцій, як-от середній отит, є дуже поширеним явищем і становить основну причину АБР.

Резюме систематичних оглядів

Із 9 оглядів було включено 2 [58, 59] з оцінкою якості 90 і 83%. Визначено 2 настанови: 1 – Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics) з оцінкою 71% і 1 – Канадського товариства педіатрів (Canadian Pediatric Society) з оцінкою 49% (табл. 5).

Позиція Робочої групи

Робоча група вважає, що АБ зазвичай не потрібні в більшості випадків середнього отиту; стратегія уважного очікування може зменшити їхнє непотрібне застосування. За винятком випадків захворювання в дітей віком <2 років із двобічним середнім отитом, непризначення АБ є розумним варіантом першого вибору. Амоксицилін або амоксицилін / клавуланова кислота запропоновані на основі даних випробувань та наявних настанов. Цефуроксим аксетил і цефтріаксон запропоновані для тяжких випадків і належать до АБ групи спостереження (Watch).

Рекомендації Комітету експертів

АБ першого та другого вибору – амоксицилін та амоксицилін / клавуланова кислота відповідно (табл. 6).

Висновки

Отже, Перелік основних лікарських засобів ВООЗ (EML), класифікація AWARe та книга The WHO AWARe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book – схема, на основі якої національні й місцеві зацікавлені сторони можуть базувати свої власні рекомендації та політику щодо належного застосування АБ і заходів щодо контролю АБР. Усі три інструменти можуть допомогти лікарям, котрі призначають антибактеріальні препарати, а настановним органам зробити свідомий вибір щодо того,

ВІД РЕДАКЦІЇ

АМОКСИЛ, АМОКСИЛ-К, АМОКСИЛ ДТ – вітчизняні амоксицилін та амоксицилін / клавуланова кислота від лідера ринку антибактеріальних препаратів Корпорації «Артеріум» (АТ «Київмедпрепарат») з доведеною у фармакокінетичних клінічних дослідженнях біоеквівалентністю оригінальному препарату.

Під час порівняння фармакокінетичних параметрів таблеток АМОКСИЛ-К із референсним препаратом (Аугментин, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Велика Британія) не виявлено відмінностей за максимальною концентрацією діючої речовини в плазмі крові та площею під кривою «концентрація – час», а побічні реакції / явища спостерігалися в 7,7% учасників і були незначними (легкого ступеня). Отримані результати свідчать про доведену біоеквівалентність та хорошу переносимість препарату АМОКСИЛ-К.

Висока якість та цінова доступність вивели АМОКСИЛ та АМОКСИЛ-К на лідерські позиції українського фармацевтичного ринку в сегменті АБ. Ці препарати мають широкую дозову лінійку. Так, АМОКСИЛ представлений у дозах 250 і 500 мг у формі звичайних таблеток, АМОКСИЛ ДТ – у дозі 500 мг у формі диспергованих таблеток. Своєю чергою, АМОКСИЛ-К представлено в дозах 500/125 мг і 875/125 мг у формі таблеток і в порошку для розчину для ін'єкцій (1,0/0,2 г у флаконі). Різні варіанти доз і лікарських форм надають лікарю можливість відповідно до чинних стандартів медичної допомоги застосовувати АМОКСИЛ й АМОКСИЛ-К у лікуванні найпоширеніших інфекцій у рутинній клінічній практиці.

* За аналітичними даними ТОВ «Proxima Reserch Internacional» роздрібного аудиту Sale Out та госпітального споживання Hospital System дослідження фармацевтичного ринку «Pharmexplorer», ТОП 10 маркетингових організацій за препаратами, що входять до АТС класу J ПРОТИМИКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМОГО ЗАСТОСУВАННЯ, за об'ємами продажів окремо в гривні та окремо в упаковках за підсумками 2023 р.

АМОКСИЛ
АМОКСИЛ-К
ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР
для лікування інфекцій в амбулаторній практиці

АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланову кислоту (у формі каїю клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш каїю клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, зокрема: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; неоспалена пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліт, укус тварин, тяжкі дентальні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Крововизив та лімфатична система: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Шлунок: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироватковий синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Висхідні шляхи: діарея, нудота, блювота. З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатит та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний висип. **Категорія відпуску:** Відпускати за рецептом лікаря.

1. Вказані показання, протипоказання по побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625. Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Амоксил-К 1000, Амоксил-К 625, Амоксил. Інформація про лікарські засоби наведена для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. ДЛ: № UA/10915/01/01 невідомий з 20.08.2015 р., № UA/13934/01/01 невідомий з 09.12.2021 р., № UA/1081/01/01 невідомий з 24.04.2019 р., № UA/1081/01/02 невідомий з 26.04.2019 р., дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.12.2023 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM