

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 епідеміологічного нагляду 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, внесені 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 низького потенціалу резистентності порівняно з макролідами й фторхінолонами, а також вибору амоксициліну як препарату першого вибору в деяких настановах. Амоксицилін / клавуланова кислота та доксициклін обрані як другий вибору 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 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

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: респіраторні 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 респіраторного 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: амінопеніцилін, 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, дирипроміцин, ронситроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, залежно від місцевої поширеності АБР)
	Стаціонарні пацієнти	Амоксицилін / клавуланова кислота або респіраторні 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 -лактами 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.

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], 2 – 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 побоювання стосувалися інвалідації 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 загостреними ХОЗЛ. Амоксицилін або амоксицилін / клавуланова кислота рекомендовані як АБ першого вибору, а цефалексин і доксициклін – як АБ другого вибору (табл. 4).

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Moja L., Zanichelli V., Mertz D. et al. (2024). WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, Febr. 9.

Підготувала Віталіна Хмельницька

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. Цефузоксим 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, яким АБ віддавати пріоритет і як забезпечити належне застосування цих життєво важливих ліків. Ці інструменти мають бути сприйнятті як заклик до дії для всіх зацікавлених сторін, які беруть участь у боротьбі з АБР, сприяючи спілкуванню в різних середовищах й ефективним втручанням, заснованим на доказах, щоб зберегти ефективність основних АБ для майбутніх поколінь.

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 таблеток АМОКСИЛУ-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 нетяжкими (легкого ступеня). Отримані результати свідчать про доведену біоеквівалентність та хорошу переносимість АМОКСИЛУ-К (Артіш Б.І. та співавт., 2017).

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 нетяжкими (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» роздрібно-аудиту Sale Out та госпітального споживання Hospital Системи 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, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланову кислоту (у формі калію клавуланату) 125 мг. АМОКСИЛ-К 625. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату / мікрокредстатичного цефузоксиму / сполученого (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. Показання. Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистит; пієлофронтит; інфекції шкіри та м'язів тканин, у т.ч. целюліт, урсит тварин; тяжкі депонувальні інфекції з поширеними центрами; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліт. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, до будь-яких антибіотичних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжкої реакції гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаної 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. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотні агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: алергічний риніт, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль, біль у шийному відділі, діарея, нудота, блювотина, гісталагіри реакції: погіршення підшлункової речовини АСТ та АЛТ, гепатит та холестаза. Шкіра та підшкірні тканини: шкіряні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфні еритеми, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроз, пухирчастий ексфлікативний дерматит, гострий генералізований екзантичний висип (в т.ч. анафілаксії), пов'язаний із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Шкіра та підшкірні тканини: шкіряні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфні еритеми, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроз, пухирчастий ексфлікативний дерматит, гострий генералізований екзантичний висип (в т.ч. анафілаксії), пов'язаний із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Інфекційні моноклонні та носійні реакції інфекційного типу. Висипання реакційного походження та виробництво: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагагана, 139). Категорія візиту: Відпускється за рецептом лікаря.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artrium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM