

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

Раціональне застосування антибіотиків (АБ), особливо при респіраторних захворюваннях в амбулаторній практиці, за запитом практикуючих лікарів не раз розглядалося на науково-практичних форумах різного рівня. При цьому, за наявними на сьогодні даними, понад 50% випадків амбулаторного призначення антибактеріальної терапії (АБТ) або необов'язкові, або взагалі неправильні.

З урахуванням того, що реформа первинної ланки медичної допомоги відводить провідну роль у лікуванні більшості захворювань саме лікарям амбулаторної практики, раціональне використання АБ на цьому рівні, особливо в разі респіраторних інфекцій, має важливе значення.

Експерти Міжнародного товариства протимікробної хіміотерапії (International Society of Antimicrobial Chemotherapy) дають такі рекомендації щодо АБТ для лікарів амбулаторної ланки.

1. АБ слід призначати тільки за наявності показань; АБТ неефективна при вірусних інфекціях.

2. Для стартової АБТ потрібно обирати адекватний діагнозу та стану хворого АБ.

3. З урахуванням фармакокінетики/фармакокінетики АБ потрібно вибрати мінімальний за тривалістю ефективний курс лікування.

4. Слід пам'ятати про важливість комплаєнсу для пацієнта – призначати безпечну і доступну АБТ за простою схемою.

5. Комбінації АБ не є рутинною практикою, вони повинні використовуватися лише за показаннями.

6. Слід уникати призначення лікарських препаратів низької і невідомої якості.

7. Необхідно переконувати пацієнтів не приймати самостійно АБ.

8. Вкрай важливо дотримуватися клінічних рекомендацій, заснованих на принципах доказової медицини.

9. Потрібно використовувати можливості мікробіологічної лабораторії і отримані в ній дані.

10. Призначення емпіричної АБТ має відповідати тенденціям регіональної чутливості до АБ.

Зазначені рекомендації досить чіткі і прості. Однак їх впровадження в повсякденну практику нерідко викликає труднощі, часто в лікарів виникають різноманітні запитання щодо тактики раціонального використання АБ. Тож у рамках цієї публікації ми спробуємо дати на них обґрунтовані відповіді, максимально спираючись на принципи доказової медицини, рекомендації вітчизняних та закордонних протоколів і настанов щодо ведення пацієнтів із захворюваннями органів дихання.

1. Чи доцільно призначати АБТ хворим на гострий бронхіт?

Інфекційні агенти є головним пусковим фактором розвитку гострого бронхіту (ГБ), хоча ідентифікувати конкретних збудників вдається рідко. За даними різних дослідників, у 85-95% випадків ГБ зумовлений різноманітними вірусами, зокрема вірусами грипу А і В, парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом, корона-, адено- і риновірусами, метаневмовірусом людини. У пацієнтів, вакцинованих від грипу, основним вірусним збудником ГБ є респіраторно-синцитіальний вірус. Серед бактеріальних збудників, які є причиною розвитку ГБ значно рідше, не викликає сумнівів етіологічна значущість атипичних мікроорганізмів (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) і збудника кашлюка *Bordetella pertussis*. У мокротинні амбулаторних хворих на ГБ іноді виявляють і типові бактерії (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), які є частими збудниками негоспітальних пневмоній (НП) і загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) або

хронічного бронхіту (ХБ), але в дорослих осіб без супутньої патології легень здатність цих бактерій спричинити ГБ не доведена (Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2011; Березняков И.Г., Зайков С.В., 2018).

Виходячи із цього, слід вважати, що переважній більшості хворих на ГБ АБТ не показана, оскільки, по-перше, на віруси припадає лівова частка всіх випадків ГБ, а АБ на віруси не діють. Крім того, частина випадків ГБ має неінфекційні причини. По-друге, АБ за визначенням не є засобами для лікування кашлю – ключового й обов'язкового симптому ГБ. По-третє, в переліку показань для використання АБ у терапії інфекцій нижніх дихальних шляхів, сформульованому експертами Європейського респіраторного товариства (ERS), ГБ відсутній. По-четверте, призначення АБ пацієнтам із ГБ не супроводжується переконливою клінічною ефективністю цих препаратів та асоціюється зі збільшенням ризику розвитку побічної дії.

Автори Кокранівської співпраці проаналізували сукупність доступних даних щодо ефективності АБ у порівнянні з плацебо у хворих на ГБ. В останній за часом оновлення варіант систематичного огляду увійшли результати 17 рандомізованих клінічних досліджень, які включили понад 5 тис. пацієнтів. Автори встановили певну користь від застосування АБ. Так, під час контрольного візиту після курсу лікування АБ патологічні зміни (хрипи, зміни характеру дихання) над легеньми реєструвалися майже удвічі рідше, а кашель зберігався в півтора рази рідше, ніж у групі осіб, які приймали плацебо. Нічний кашель також відзначався в півтора рази рідше в групі активного лікування. Утім, АБ, на жаль, не зменшують кількість днів, коли пацієнт почувається хворим (всього на 15 год), так само як і кількість днів обмеження активності (лише на 12 год); при цьому, для того щоб один хворий перестав кашляти до моменту закінчення лікування, слід пролікувати АБ 22 особи. Крім того, при використанні АБ в 1,2 рази зростає ризик небажаних побічних ефектів терапії. Не слід також забувати про ризик виникнення і подальшого поширення антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, а також про зростання витрат на лікування пацієнтів з ГБ (Smith S.M. et al., 2014).

Отже, користь від застосування АБ при ГБ виявилася незначною, що не виправдовує їх призначення переважній більшості пацієнтів з ГБ і відображено у відповідних рекомендаціях щодо ведення цієї групи хворих (Management and treatment of common infections – antibiotic guidance for primary care: for consultation and local adaptation; PHE 26 September 2017).

Коли ж виправдане призначення АБТ хворим на ГБ і який АБ при цьому слід обирати?

Доцільним є застосування АБ при підозрі на кашлюк: у цьому випадку АБ призначається з метою попередити поширення хвороби серед оточуючих пацієнта людей (Albert R.H., 2010). Інші відповідні показання на сьогодні достатньо чітко окреслені фахівцями Національного інституту здоров'я (Велика Британія) (Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE guideline, 2008):

- тяжкий загальний стан пацієнта за оцінкою лікаря;

- підозра на пневмонію;
- високий ризик ускладнень через наявність супутніх тяжких серцево-судинних захворювань, хвороби нирок, печінки та ін.;

- вік >65 років з наявністю ≥2 наведених далі критеріїв або вік >80 років з наявністю ≥1 наведених далі критеріїв:

- ✓ госпіталізація хоча б один раз за попередній рік;

- ✓ цукровий діабет 1 або 2 типу;

- ✓ хронічна серцева недостатність в анамнезі;

- ✓ прийом на цей час кортикостероїдів системної дії.

У разі призначення АБТ хворим на ГБ цілком логічно обирати макроліди, зважаючи на те, що серед бактеріальних збудників ГБ переважає атипова мікрофлора (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*), про що йшлося вище (Березняков И.Г., 2018). Разом із тим закордонні фахівці (Management and treatment of common infections – antibiotic guidance for primary care: for consultation and local adaptation; PHE 26 September 2017) рекомендують у цьому випадку замість макролідів 5-денний курс амоксициліну або доксицикліну в разі алергії на β-лактами.

Чи слід лікувати гострий кашель симптоматичними засобами?

Рекомендації Європейського респіраторного товариства (ERS, 2011) із цього приводу виглядають таким чином: препарати від кашлю, відхаркувальні засоби, муколітики, антигістамінні засоби, інгаляційні кортикостероїди і бронходилататори не повинні призначатися при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів лікарями первинної ланки (рівень доказовості AI) (Woodhead M. et al., 2011).

2. Якими є критерії вибору АБ для лікування пацієнта з НП в амбулаторних умовах?

Вибір АБ для лікування пацієнтів з НП зазвичай здійснюється емпірично з урахуванням наявності супутньої патології (ХОЗЛ, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, дифузні захворювання печінки і нирок з порушеннями їх функції, алкогольна залежність та ін.), анамнезу попередньої АБТ (прийом системних АБ протягом ≥2 послідовних днів за останні 3 міс), тяжкості перебігу основного захворювання (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016). При цьому слід враховувати також дані стосовно розповсюдженості нечутливих (резистентних та помірно резистентних) до АБ штамів ключових збудників НП, дані про які з'явилися в Україні в останні роки (Дзюблик Я.О., 2010; Feshchenko Y. et al., 2016; Torumkunev D. et al., 2018).

У пацієнтів з НП легкого перебігу (I та II клінічні групи), які не потребують госпіталізації, етіологія захворювання вивчена недостатньо через незначну кількість проведених досліджень. У 40-50% таких хворих можлива етіологічна верифікація захворювання. При посіві мокротиння найчастіше (9-36% випадків) виявляють *S. pneumoniae*. Однак результати серологічних досліджень свідчать про суттєве етіологічне значення *M. pneumoniae* (у 13-37% випадків) та *C. pneumoniae*



С.В. Зайков

(до 17% випадків). У 5-10% випадків збудником НП є *H. influenzae*, у 0,4-2,8% – *Legionella spp.*, у 0,2-1,3% – грамнегативні ентеробактерії, у 10-13% – віруси (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Відомо також, що останнім часом в усіх країнах відзначають збільшення кількості резистентних до АБ основних збудників НП – *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. В Україні на сьогодні проведено поки що єдине багатоцентрове мікробіологічне дослідження SOAR з вивчення антибіотикорезистентності цих патогенів у різних регіонах держави, виконане за міжнародними стандартами (Feshchenko Y. et al., 2016). Дані SOAR засвідчили той факт, що рівень стійкості пневмокока до пеніциліну не перевищував 13%, але всі пеніцилінрезистентні штами зберігали чутливість до амоксициліну/клавуланату та цефтріаксону. Стійкість *S. pneumoniae* до макролідів не перевищувала 12%. Високу активність (до 100% штамів) щодо *S. pneumoniae* в Україні зберігали респіраторні фторхінолони. Високою (90,3%) виявилася резистентність цього збудника лише до триметоприму/сульфаметоксазолу. Частота резистентних штамів гемофільної палички в Україні по відношенню до кларитроміцину складала 1,5%, до ампіциліну – 4,5%, а до триметоприму/сульфаметоксазолу – 40,3%. До всіх інших АБ зберігалася чутливість у 100% штамів *H. influenzae*. Висока чутливість (97-98% штамів) *S. pneumoniae* до амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, левофлоксацину і моксифлоксацину (до 100% штамів) і менша (84-86-89% штамів) до азитро- і кларитроміцину, цефаклору і цефуроксиму відповідно була відмічена в іншому дослідженні, проведеному одночасно в Україні та Словаччині (Torumkunev D. et al., 2018). За даними цього дослідження, чутливість *H. influenzae* була максимальною (до 100% штамів) до амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, левофлоксацину і моксифлоксацину, дещо нижчою (97,9%) до азитроміцину і цефуроксиму, 91,7% – до ампіциліну, 87,5% – до цефаклору, але значно нижчою до кларитроміцину і триметоприму/сульфаметоксазолу – 61,5% і 60,4% відповідно.

Дані щодо чутливості *M. catarrhalis*, яка може бути збудником НП у пацієнтів II клінічної групи, в Україні відсутні. За результатами дослідження, проведеного в Німеччині, штами *M. catarrhalis* максимально чутливі (до 100%) до амоксициліну/клавуланату, кларитроміцину і левофлоксацину, але значно менш чутливі (<60% випадків) до цефуроксиму (Jacobs E. et al., 2009). Слід зауважити, що в країнах Європи та Азії в останні роки відмічається достатньо високий рівень макролідорезистентних штамів *M. pneumoniae*, варіюючи від 10% у Франції та 25% в Італії до 30-88% в Ізраїлі, що суттєво зменшує ефективність терапії пацієнтів цих класом АБ (Principi N., Esposito S., 2013).

Отже, на сьогодні в Україні відсутні значні загрози щодо стану резистентності основних збудників НП до АБ, що полегшує лікарю вибір напрямів АБТ. Згідно з вітчизняними рекомендаціями

щодо АБТ хворих на НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016), в амбулаторних умовах препаратами вибору для пацієнтів І клінічної групи залишаються пероральний амоксицилін або макроліди (при підозрі на атипову етіологію захворювання – *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) з покращеними фармакокінетичними властивостями (азитроміцин, кларитроміцин) або сприятливим профілем безпеки та мінімальною частотою лікарських взаємодій (азитроміцин, кларитроміцин або джозаміцин, спірамідин). За неможливості прийому хворим препарату вибору призначають альтернативний засіб – респіраторний фторхінолон III-IV покоління. У випадку неефективності амоксициліну через 48-72 год лікування як альтернативний препарат призначають макролід або доксициклін, у випадку неефективності стартової АБТ макролідом альтернативним засобом може бути амоксицилін або фторхінолон III-IV покоління.

У хворих II групи виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому АБ. Однак, оскільки у таких пацієнтів збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів, що продукують β-лактамази, як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксиклав/клавуланат) або цефалоспорин II покоління (цефуроксим аксетил). Як альтернатива може бути використаний фторхінолон III-IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату або низького комплаєнсу призначають парентеральний АБ – цефалоспорин III покоління (краще цефтріаксон внутрішньом'язово). У разі неефективності такої терапії (наприклад, у випадку атипових збудників НП) до лікування слід додати макролід до β-лактама або замість такої комбінації використати фторхінолон III-IV покоління.

Такий вибір АБТ логічний, оскільки амоксицилін, у т. ч. амоксицилін/клавуланат, діє на пневмокок та інші стрептококи, *H. influenzae*, але не впливає на *M. catarrhalis*, неактивний щодо *Pseudomonas*, *Klebsiella* й атипових збудників (Фещенко Ю.І. і співавт., 2016). Макроліди мають перевагу у впливі на атипових збудників (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*) та хороший профіль безпеки. Утім, слід зазначити, що останнім часом збільшилася частота випадків резистентності до азитроміцину та кларитроміцину (Principi N., Esposito S., 2013). Саме тому в країнах ЄС, у яких нерідко реєструються макролідорезистентні штами збудників НП, відповідно до останніх рекомендацій при лікуванні пневмонії в амбулаторних умовах макроліди не повинні застосовуватися у вигляді монотерапії (EBM Guidelines, 2017).

Бактерицидний АБ більш ефективний, ніж бактериостатичний?

При порівнянні амінопеніцилінів, фторхінолонів та макролідів такого погляду дотримується частина лікарів України, створюючи своєрідний міф щодо АБТ, прокоментований в роботі B. Spellberg (2016). У ній автором це положення було описано так: бактерицидні АБ мають більш високу клінічну ефективність і демонструють більш низьку ймовірність розвитку антибіотикорезистентності до них, ніж бактериостатичні препарати. Коментар автора був таким: попри те, що лікарі в усьому світі, як і раніше, віддають перевагу бактерицидним АБ, важливо відзначити, що останні не мають явної переваги в ефективності перед бактериостатичними. Крім того, немає жодного науково обґрунтованого факту, який підтверджує думку про те, що бактериостатичні АБ сприяють селекції антибіотикорезистентності більшою мірою, ніж бактерицидні.

Факт бактериостатичності або бактерицидності не повинен бути визначальним моментом при призначенні пацієнтові АБТ. Звичайно, є інші дослідження з проблеми порівняння ефективності

бактерицидних та бактериостатичних АБ. Так, у роботі Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2001) проведено вивчення ефективності левофлоксацину (бактерицидний АБ) в порівнянні з такою макролідів (кларитроміцин, азитроміцин), які відносяться до бактериостатичних АБ, в лікуванні хворих на НП. Клінічна відповідь пацієнтів на терапію склала 94% для левофлоксацину, 91,5% для азитроміцину та 87,8% для кларитроміцину; ерадикація збудника мала місце в 95% спостережень для левофлоксацину та 79,2% для кларитроміцину, що продемонструвало приблизно однакову ефективність лікування пацієнтів бактерицидними та бактериостатичними препаратами. Слід також підкреслити, що питання більшої/меншої ефективності АБТ за вказаними критеріями вже не обговорюється в сучасній науковій літературі.

3. Чи може парентеральний шлях введення АБ підвищити ефективність лікування хворих на нетяжку НП?

Це питання теж нерідко обговорюється як лікарями, так і пацієнтами. Воно стосується не лише використання АБ у хворих, госпіталізованих у стаціонар. В амбулаторних умовах перевага повинна надаватися саме пероральному прийому АБ, оскільки пацієнти, як правило, не перебувають у тяжкому стані і не потребують проведення інтенсивної терапії. Тому препарати простіше приймати перорально, їх вартість нижча, усуваються додаткові витрати на введення парентеральних АБ, покращується комплаєнс тощо.

Парентеральне введення АБ виправдане у випадках неможливості прийому препарату всередину, при наполяганні пацієнта, його родичів або опікунів, відмові хворому в госпіталізації або її неможливості. Так, у роботі Т.К. Maggas і співавт. (2004) було доведено однаковий вплив внутрішньовенного та перорального введення АБ на показники клінічної ефективності й смертності серед хворих на нетяжку НП зі звичайним рівнем імунітету. Отже, парентеральне введення АБ в амбулаторних умовах при НП не виявляє доведених переваг перед пероральним і має використовуватися лише в поодиноких випадках (наприклад, при передбачуваному низькому комплаєнсі, відмові чи неможливості своєчасної госпіталізації пацієнта), що підкреслюється у відповідному вітчизняному протоколі (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Паралельно із цим питанням логічно було б обговорити можливість ступінчастої терапії пацієнтів з НП, яка частіше використовується в стаціонарних умовах, але може мати місце й при амбулаторному лікуванні. Ступінчаста терапія – це двоступінчне застосування протипісляінфекційних препаратів з переходом з парентерального на парентеральний (зазвичай пероральний) шлях введення в якомога більш короткий термін з урахуванням клінічного стану пацієнта (Страчунский Л.С., Розенсон О.Л., 1997). Слід відмітити, що наразі є декілька варіантів ступінчастої терапії: 1) власне ступінчаста терапія (sequential therapy), наприклад переведення пацієнта з парентерального введення левофлоксацину на його пероральний прийом; 2) послідовна терапія (switch therapy), наприклад переведення пацієнта з парентерального введення цефтріаксону на пероральний прийом цефподоксиму; 3) низхідна терапія (step-down therapy), наприклад переведення пацієнта з парентерального введення цефтріаксону на пероральний прийом амоксициліну/клавуланату (Березняков І.Г., 2018).

При аналізі переваг ступінчастої терапії виявляється, що для лікувального закладу це означає зниження витрат унаслідок меншої вартості оральних форм АБ, усунення додаткових витрат на введення парентеральних препаратів, більш ранню виписку хворих зі стаціонару, що зменшує вартість лікування і ризик виникнення

нозокоміальної інфекції. Але й для пацієнта перелік переваг достатньо значущий і полягає в зменшенні кількості ін'єкцій, більшому комфорті, зниженні ризику виникнення постін'єкційних ускладнень, більш ранній виписці з лікарні, покращенні психоемоційного стану, зменшенні частоти нозокоміальної інфекції (Страчунский Л.С., Розенсон О.Л., 1997). При цьому виникають додаткові запитання щодо вибору критеріїв для переведення пацієнта з парентерального на пероральний шлях введення АБ або для відмови йому в цьому, термінів здійснення переведення, ефективності та безпеки ступінчастої АБТ тощо.

Критерії переведення хворих на НП на ступінчасту терапію в нашій країні були чітко сформульовані ще у 2007 р. наказом МОЗ України № 128, підтверджені у відповідному протоколі у 2016 р. (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) і виглядають так:

- вісутність лихоманки (<37,5 °C) при двох вимірюваннях з інтервалом 8 год;
- зменшення вираженості задишки;
- відсутність порушення свідомості;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в травному тракті;
- згода пацієнта на пероральний прийом АБ.

Як правило, можливість переходу на пероральне застосування АБ з'являється через 2-4 дні від початку лікування. При цьому перевагу надають АБ, які мають парентеральну та пероральну форми випуску. Можливе й призначення АБ інших груп, які мають подібний спектр антибактеріальної дії та однаковий рівень набуті резистентності.

Як критерії виключення пацієнтів з числа кандидатів на переведення на пероральний прийом АБ слід розглядати такі:

- тяжкість захворювання (слід чекати поліпшення клінічного стану після початкової парентеральної терапії);
- небажання пацієнта переходити на пероральний прийом АБ;
- локалізація інфекційного процесу: інфекційний ендокардит, менінгіт, абсцес мозку, орбітальний целюліт, інші інфекції ЦНС, ендодотальміт;
- порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті;
- ✓ наявність назогастрального зонда і відсмоктування через нього вмісту шлунка;
- ✓ тяжка/стійка нудота і блювання;
- ✓ синдром мальабсорбції;
- ✓ задокументована кишкова непрохідність;
- ✓ утруднення при ковтанні або порушення свідомості;
- шок.

При визначенні термінів переведення хворих з парентерального введення АБ на прийом ліків всередину мають місце 2 підходи: при досягненні стабілізації клінічного стану пацієнта; через певний термін парентеральної АБТ (зазвичай через 2 доби) незалежно від досягнутого ефекту.

У метааналізі результатів 6 рандомізованих клінічних досліджень (Athanasia Z. et al., 2008) була продемонстрована зіставна клінічна ефективність раннього (через 2-4 дні) переходу пацієнтів з НП на пероральну терапію і продовження парентерального введення АБ. Майже аналогічні результати були отримані (Sanchez F. et al., 2003) при порівняльній оцінці ефективності ступінчастої та парентеральної терапії хворих на НП макролідів (азитроміцин та кларитроміцин). Слід мати на увазі, що якщо біодоступність макролідів (азитроміцину та кларитроміцину) при пероральному прийомі становить 37-55%, то для фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин) вона сягає майже 100%. Отже, лікарі України повинні частіше використовувати можливість ступінчастої терапії АБ.

4. Чи перевищує комбінована АБТ за ефективністю монотерапію АБ?

Доказових даних про переваги комбінованої АБТ у порівнянні з монотерапією АБ при НП дотепер не отримано, у зв'язку із чим використання комбінованих режимів АБТ в амбулаторній практиці не обґрунтоване. Так, у метааналізі результатів 6 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) V.F. Corrales-Medina та D.M. Musher (2011) був вивчений вплив комбінованої АБТ β-лактамом і макролідом у порівнянні з монотерапією β-лактамом на результати лікування хворих на НП, зумовлену переважно пневмококком. Автори не виявили при цьому більшої ефективності комбінованої терапії в порівнянні з монотерапією АБ, а також зробили висновок, що призначення комбінації антибіотиків (наприклад, β-лактама і макроліда) не слід розглядати як обґрунтування скорочення тривалості АБТ в амбулаторних хворих на НП.

У відповідних вітчизняних рекомендаціях розглядається лише одна ситуація щодо комбінованого використання АБ в амбулаторних умовах, а саме в разі неефективності парентеральної АБТ цефалоспорином III покоління (наприклад, у випадку атипових збудників НП) до лікування слід додати макролід до β-лактама або замість такої комбінованої терапії використати фторхінолон III-IV покоління (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016). Отже, комбінована терапія АБ переважно має використовуватися в госпіталізованих пацієнтів з НП III та IV клінічних груп.

5. Чи дозволяють більш високі дози АБ підвищити комплаєнс?

Важливий вплив на комплаєнс має кількість прийомів препарату на добу. Так, згідно з даними J. Cockburn (1987), у 25% випадків пацієнти порушують рекомендації лікаря, якщо кратність прийому дорівнює трьом. Найчастіше це зумовлено необхідністю постійно пам'ятати про прийом препарату, поєднувати цей процес з прийомом їжі, а отже, обирати оптимальний час протягом доби. В умовах сучасного ритму життя скоординувати всі ці моменти можливо ціною додаткових зусиль і внесення змін у розпорядок дня пацієнта. Дослідження також показало, що, якщо зменшити число прийомів до двох, комплаєнс підвищиться незначно і становитиме лише 76%. Вражаючи результати були отримані при призначенні препарату з кратністю прийому 1 р/добу. У цьому випадку призначення лікаря виконували вже 95% учасників дослідження. Таким чином, для успішного комплаєнсу бажано приймати АБ один раз на добу.

6. Якими є критерії ефективності/неефективності АБТ у хворих на НП?

Оцінку ефективності АБТ обраним препаратом першого ряду необхідно (обов'язково!) проводити через 48-72 год від початку лікування при повторному огляді пацієнта. В амбулаторних умовах доцільним є телефонний контакт з пацієнтом на 2-й день від початку лікування. Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку терапії в пацієнта були відсутні ці прояви хвороби, слід орієнтуватися на загальний стан, показники аналізу крові (кількість лейкоцитів, рівень ШОЕ). За наявності позитивної динаміки цих показників призначену АБТ продовжують. Якщо ж у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, лікування слід вважати неефективним; АБ необхідно замінити на альтернативний препарат, а також вирішити питання про доцільність госпіталізації пацієнта (Негоспітальна пневмонія

Продовження на стор. 18.

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

Продовження. Початок на стор. 16.

у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

7. Якими є критерії достатності АБТ у хворих на НП?

АБТ може бути припинена за наявності таких ознак:

- температура тіла $<37,5^{\circ}\text{C}$;
- відсутність симптомів інтоксикації;
- відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання $<20/\text{хв}$);
- відсутність гнійного мокротиння;
- кількість лейкоцитів крові $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофілів $<80\%$, юних форм $<6\%$;
- відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Слід зауважити, що в уявленні частини лікарів існують власні необґрунтовані аргументи на користь продовження АБТ навіть після зникнення симптомів НП. До таких аргументів належать попередження виникнення рецидивів пневмонії, розвитку антибіотикорезистентності, неповне зникнення всієї клінічної, рентгенологічної симптоматики, збереження деяких відхилень у клінічних аналізах крові до моменту очікуваного припинення прийому АБ. Більшість цих аргументів буде спростовано далі; щодо профілактики рецидивів НП, необхідно зазначити, що вони спричинені іншими серотипами бактерій, які відрізняються від початкового збудника, і це вказує радше на реінфекцію, а не на рецидив захворювання (Rice L. B., 2008).

Продовження АБТ або її модифікація не показані за наявності нижченаведених окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016):

- стійкий субфебрилітет (температура тіла в межах $37,0\text{--}37,5^{\circ}\text{C}$) за відсутності інших ознак бактеріальної інфекції (може бути проявом неінфекційного запалення, постінфекційної астенії, медикаментозної лихоманки);
- збереження залишкових змін на рентгенограмі (інфільтрація, посилення легеневого рисунка (можуть зберігатися протягом $\geq 1\text{--}2$ міс після перенесеної пневмонії);
- сухий кашель може зберігатися протягом $\geq 1\text{--}2$ міс після перенесеної пневмонії, особливо в курців і пацієнтів із ХОЗЛ;
- збереження хрипів під час аускультатії (сухі хрипи можуть зберігатися протягом $\geq 3\text{--}4$ тиж після перенесеної пневмонії та свідчать про природний перебіг захворювання (локальний ендобронхіт або пневмосклероз);
- збільшення показника ШОЕ (неспецифічний показник, не є лише ознакою бактеріальної інфекції);
- слабкість, що зберігається, пітливість (прояви постінфекційної астенії).

Така ротація базується на урахуванні антибактеріального анамнезу пацієнта: якщо інфекційному захворюванню передувала АБТ β -лактамами, макролідами або фторхінолонами з будь-якого приводу, є суттєвий ризик носійства резистентних до цих АБ штамів мікроорганізмів, які можуть бути причинними для нового епізоду інфекційної патології. Тривалість часу,

протягом якого зберігається негативний вплив попередньої АБТ, точно не встановлена, найімовірніше вона становить не менше 3 міс. Саме тому у випадку нового захворювання слід застосовувати АБ іншого класу, ніж той, що був використаний у попередні 3 міс.

Впровадження такої технології дозволяє відмовитися від пошуку будь-якого одного АБ або класу АБ, який би завжди перевершував інші в лікуванні інфекцій тієї чи іншої локалізації. Навпаки, оптимальною клінічною практикою стає чергування АБ різних класів за умови, що вони активні стосовно ймовірного збудника, а рівень набутої резистентності до них залишається низьким (Березняков І.Г., 2018).

Мабуть, це одне з найчастіших запитань і, нерідко, суперечливих аспектів амбулаторного застосування АБ. Вітчизняні рекомендації щодо ведення хворих на НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) дають такі відповіді: у пацієнтів з легким перебігом НП АБТ може бути завершена після нормалізації температури тіла протягом 3–5 днів. У таких випадках тривалість лікування становить зазвичай 7 днів. При отриманні клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазменну або хламідійну етіологію НП, тривалість АБТ збільшується до 10–14 днів. Якщо отримано позитивний результат від лікування, заміна АБ у ці терміни недоцільна. При легкому перебігу захворювання є можливість застосування коротких курсів (3–5 днів) деяких АБ (азитроміцин, респіраторний фторхінолон). Слід зазначити, що короткий курс АБТ доцільно використовувати лише в пацієнтів із неускладненим перебігом НП. Короткі курси можуть бути недостатньо ефективними в осіб похилого віку, з хронічними супутніми захворюваннями, у хворих при повільній клінічній відповіді на лікування, а також у випадках НП, спричиненої *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

У цілому рекомендації вітчизняних фахівців співпадають з думками закордонних експертів. Так, АБТ пацієнтів з НП може тривати 5 днів за умови, що у хворого відсутня лихоманка протягом 48–72 год і зберігається не більше однієї ознаки клінічної нестабільності (Mandell L. A. et al., 2007). Звичайно, що критерії задовільної відповіді на старту АБТ, напевно, будуть уточнюватися, але нині (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) найбільш вагомі такі: 1) температура тіла $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ до завершення 3-ї доби лікування + наявність не більш ніж однієї пов'язаної з НП ознаки клінічної нестабільності (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень $>100/\text{хв}$, частота дихальних рухів $>24/\text{хв}$, $\text{SaO}_2 <90\%$, $\text{PaO}_2 <60$ мм рт. ст. при диханні кімнатним повітрям).

Слід підкреслити, що у великій кількості досліджень із серйозною доказовою базою показано високу ефективність і безпеку коротких курсів АБТ у пацієнтів із нетяжкою НП. Так, Р. Leophante та співавт. (2002) не було виявлено суттєвих розбіжностей у результатах лікування 244 хворих на НП цефтріаксоном протягом 5 або 10 днів за такими критеріями, як нормалізація температури тіла та клінічного стану пацієнтів на 10-й день спостереження, повне одужання на 30–45-й день.

Порівняльна ефективність коротких (7 діб) і традиційних (>7 діб) курсів АБТ

у хворих на нетяжку НП була оцінена в метааналізі результатів низки клінічних досліджень (Li J. T. et al., 2007). Автори виявили переваги короткострокової АБТ за впливом на частоту ерадикації збудника НП, частоту випадків клінічних невдач лікування, показник смертності пацієнтів. Аналогічні результати про переваги короткострокового (7 діб) курсу АБТ над традиційним (>7 діб) за впливом на показники клінічної ефективності по завершенню АБТ, частоті її побічних ефектів, смертності отримали автори іншого метааналізу результатів клінічних досліджень (Dimopoulos G. et al., 2008).

Лише обмежені клінічні дані (El Moussaoui R. et al., 2006) свідчать про ефективність 3-денної парентеральної АБТ амінопеніцилінами у хворих на НП з груп низького і середнього ризику (не вище IV класу за шкалою PSI) порівняно з 8-денним застосуванням АБ цього класу. При цьому критерії достатності 3-денної парентеральної АБТ чітко не визначені, але обов'язково включають в себе зниження температури тіла нижче фебрильної та покращення інших симптомів НП; до того ж у кожного четвертого-п'ятого хворого на НП після 3-денної парентеральної АБТ знадобиться продовження введення АБ (усередину або парентерально), що не дозволяє рекомендувати такий короткий курс АБТ амінопеніцилінами для повсякденної практики.

9. Якою є тривалість курсу АБТ для пацієнтів із НП?

Можливі підходи до скорочення тривалості АБТ пацієнтів з НП:

- використання АБ з тривалим періодом напіввиведення (наприклад, азитроміцину);
- збільшення разової дози АБ (наприклад, левофлоксацину);
- парентеральне введення АБ (відсутність переваг, особливо на амбулаторному етапі);
- використання комбінацій АБ (відсутність переваг, особливо на амбулаторному етапі).

Доцільно розглянути перспективи першого та другого положень. Так, клінічна ефективність азитроміцину в порівнянні з такою інших АБ у хворих на НП відображена в метааналізі 18 РКД ($n=1664$; 1990–1999), у тому числі в 10 – за участю дорослих осіб. Проаналізовано клінічну ефективність азитроміцину проти β -лактамів (амоксикілін/клавуланат, цефаклор, пеніцилін) і макролідів (еритроміцин, кларитроміцин, джозаміцин, рокситроміцин) (Contopoulos-Ioannidis D. G. et al., 2001); азитроміцин виявився кращим на 30% за інші АБ за показником ризику клінічних невдач.

Результати РКД за участю 203 хворих на НП легкого та середньотяжкого перебігу (O'Doherty B., Muller O., 1998) продемонстрували однакову клінічну (94% проти 95%) та мікробіологічну (97% проти 91%) ефективність азитроміцину в дозі 500 мг/добу протягом 3 днів та кларитроміцину 250 мг 2 р/добу протягом 10 днів при хорошій переносимості обох схем АБТ.

Аналогічні результати навели автори іншого дослідження (Paris R. et al., 2008), у якому було отримано подібну клінічну (92,6% проти 93,1%) та мікробіологічну (91,4% проти 90,9%) ефективність високої дози (1 г/добу) азитроміцину протягом 3 днів і стандартної дози (875/125 мг 2 р/добу) амоксициліну/клавуланату. G. Rahav і співавт. (2004) проведено оцінювання результатів лікування 108 пацієнтів із НП, які були розподілені на дослідну групу (азитроміцин 500 мг/добу протягом 3 днів) та групу порівняння (10-денний курс амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, доксицикліну, рокситроміцину, цефуроксиму, цефаклору або еритроміцину). Клінічна ефективність лікування в групі азитроміцину

виявилася вищою, ніж у групі порівняння (98% проти 87% випадків).

Надалі на підставі доказових даних були офіційно затверджені (спочатку в США, пізніше в країнах Європи) короткі (3–5-денні) курси лікування пацієнтів із НП азитроміцином за такими схемами: 1) усередину по 0,5 г 1 р/добу протягом 3 днів; 2) усередину 0,5 г у 1-й день, потім по 0,25 г 1 р/добу – з 2-го по 5-й день (D'Ignazio J. et al., 2005).

Можливість ефективного застосування високодозових коротких курсів левофлоксацину у хворих на НП також знайшла підтвердження в низці досліджень. Так, результати лікування 528 дорослих осіб з НП різного ступеня тяжкості (класи I–IV за шкалою PSI) в амбулаторних та стаціонарних умовах були проаналізовані авторами дослідження (Dunbar L. et al., 2003). Під час проведення АБТ ними використано левофлоксацин по 750 мг/добу протягом 5 днів або по 500 мг/добу протягом 10 днів. Частота нормалізації температури тіла та припинення виділення гнійного мокротиння на 3-й день лікування була навіть дещо вищою (92,4% проти 91,1%) у хворих на НП, які отримували короткий високодозовий, а не традиційний, курс левофлоксацину. Також вищою виявилася й клінічна ефективність (одужання або значне покращення стану) на 7–14-й день після завершення лікування при застосуванні високих доз цього АБ коротким курсом. Частота побічних ефектів АБТ була невисокою (0,1–2% випадків) і майже однаковою в обох групах обстежених.

Очікуваний зворотний розвиток симптомів НП відбувається в тривалі часові терміни та може виглядати так: зникнення лихоманки (1 тиждень), біль у грудній клітці та продукція мокротиння повинні суттєво зменшитися (4 тиждень), кашель і задишка повинні суттєво зменшитися (6 тиж), більшість симптомів має зникнути, але стомлюваність може все ще зберігатися (3 міс), більшість хворих повертається до нормального стану здоров'я (6 міс) (National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (including community-acquired pneumonia), 2014). Звичайно, це не може бути пов'язане з більш короткими термінами проведення АБТ.

При цьому серед частини лікарів все ж побутує міф про те, що скорочення тривалості АБТ сприяє розвитку антибіотикорезистентності патогенів. Цей міф спочатку описаний, а потім розвінчаний B. Spellberg (2016). Виглядає це так: щоб не допустити селекції антибіотикорезистентності, пацієнти повинні приймати запропоновану дозу АБ навіть після того, як відчують суттєве покращення свого стану. Дослідник обґрунтовано пропонує замінити цей міф новим принципом: «Коротше – означає краще». Пацієнти повинні бути поінформовані про те, що в разі значного поліпшення самопочуття на тлі прийому АБ їм слід обов'язково порадитися з лікарем з приводу відміни препарату раніше запланованого терміну.

Клініцисти також мають бути готові до цього і не боятися гнучкого ставлення до тривалості АБТ. Продовження курсу АБТ після зникнення симптомів у пацієнта з гострою інфекцією не несе жодної практичної користі, сприяє селекції антибіотикорезистентності. Крім того, тривала АБТ також асоціюється зі зростанням частоти небажаних побічних явищ, збільшенням вартості лікування, зниженням комплаєнсу, підвищенням ризику резистентності збудників, особливо при застосуванні низьких доз АБ (Guillemot D. et al., 1998).

У яких випадках показана більш тривала АБТ НП?

Більш тривала АБТ може знадобитися пацієнтам з гіршою відповіддю

на лікування, зі стафілококовою НП з бактеріємією, з ускладненою НП (емпієма, абсцес), з легіонельозною НП (Hayashi Y., Paterson D.L., 2011).

Таким чином, короткий курс АБТ слід розглядати в першу чергу у хворих, які швидко відповіли на стартову АБТ. Наразі поки невідомо, чи чинить подібні ефекти комбінована АБТ. Короткі (не більш ніж 7 днів) курси АБТ у дорослих хворих на нетяжку НП так само ефективні, як і більш тривалі. Доведено ефективність і безпеку лікування пацієнтів з нетяжкою НП 5-денними курсами азитроміцину (у стандартному дозуванні) та левофлоксацину (у високій дозі, 750 мг/добу). Азитроміцин у курсовій дозі 1,5 г може застосовуватися й 3-денним курсом. При цьому потрібна обережність при екстраполяції цих висновків на госпіталізованих пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою НП.

На сьогодні пропозиції національних і міжнародних професійних спілок щодо тривалості АБТ у хворих на НП виглядають так: 1) 7 днів — у хворих з неускладненою нетяжкою НП (Lim W.S. et al., 2009); 2) ≤8 днів — у хворих, які відповіли на лікування згідно з критеріями клінічної стабільності (Woodhead M. et al., 2011); 3) 7 днів при нетяжкій НП, 3-5 днів при використанні азитроміцину або респіраторних фторхінолонів, 10-14 днів для пацієнтів з підозрою на мікоплазмену або хламідійну етіологію НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Незважаючи на чинні рекомендації, лікарю все ж у кожному конкретному випадку слід визначати тривалість АБТ залежно від початкової тяжкості захворювання, стану імунної системи, наявності супутньої патології та/або ускладнень, термінів досягнення клінічного ефекту, вибору АБ (включно з лікарською формою, шляхом введення препарату та ін.).

10. Як особливості АБТ пацієнтів із ХОЗЛ/ХБ?

У підходах до АБТ хворих із загостреннями ХОЗЛ останніми роками відбуваються певні зміни. Так, авторами Кокранівської співпраці (Vollenweider D.J. et al., 2012) доведено переваги ведення цієї категорії пацієнтів з використанням АБ у порівнянні із застосуванням плацебо в стаціонарних і амбулаторних умовах; з'являються публікації з рекомендаціями в більшості (>80%) випадків проводити терапію загострень в амбулаторних умовах (Фещенко Ю.І. та співавт., 2013).

Одним з важливих моментів у лікуванні загострень ХОЗЛ є АБТ, спрямована на бактеріальні патогени, які найчастіше є причинами загострення: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* та ін. (Звичайно, у рамках цієї публікації ми не обговорюємо етіологічну роль вірусів у загостренні ХОЗЛ, що теж є досить значною.) Дослідження чутливості АБ до цих збудників, проведені в Україні (2014-2016), показали, що *H. influenzae*, *S. pneumoniae* чутливі до більшості β-лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефтріаксон, цефуроксим аксетил). Цефаклор і пеніцилін для прийому всередину продемонстрували порівняно меншу чутливість. Високою антибактеріальною активністю стосовно *H. influenzae* відзначився азитроміцин (Torgumkune D. et al., 2018).

При цьому в різних країнах дотепер практикуються дещо різні підходи до початку АБТ бактеріальних загострень ХОЗЛ. Відповідно до міжнародних (COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report) та вітчизняних (Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) рекомендацій щодо лікування пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ, призначення АБТ показане: 1) хворим з I типом загострення за критеріями N.R. Anthonisen і співавт. (1987) (посилення задишки, збільшення кількості мокротиння та його гнійності); 2) хворим

із II типом (при обов'язковій наявності підвищеної гнійності мокротиння); 3) у разі загострення у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ; 4) за наявності тяжкої інтеркурентної патології, ослабленим пацієнтам, особам похилого і старечого віку; 5) за наявності в анамнезі тяжкої або часто рецидивуючої бактеріальної інфекції. При цьому користь від АБ при загостренні ХОЗЛ, незважаючи на їх часту бактеріальну причину, залишається спірною, хоча, за статистикою, представленою в Кокранівській базі даних, застосування АБ при інфекційному загостренні ХОЗЛ зменшує ризик смерті на 77%, ризик невдачі терапії загострення — на 53%, гнійність мокротиння — на 44% (Ram F.S. et al., 2006).

Призначення АБ однозначно показане хворим із загостреннями ХОЗЛ за наявності всіх 3 кардинальних симптомів загострення (збільшення задишки, обсягу мокротиння та його гнійності) або ж 2 кардинальних симптомів, якщо один з них — збільшення гнійності мокротиння чи потреба в механічній вентиляції легень (Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016). Рекомендована тривалість АБТ становить 5-10 днів, на клінічний успіх лікування вказують зменшення задишки та гнійності мокротиння.

Отже, наразі для лікування загострень ХОЗЛ зазвичай рекомендуються 3 групи препаратів: 1) β-лактами — амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, пероральні цефалоспорины II покоління (цефуроксим аксетил, цефаклор); 2) макроліди (кларитроміцин, азитроміцин, спіраміцин); 3) фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин). АБ хворим із загостреннями ХОЗЛ призначаються емпірично без ідентифікації збудника. Препаратами вибору є β-лактами або макроліди (за відсутності високого ризику виникнення інфекції *Pseudomonas spp.*), альтернативними — фторхінолони. У випадку наявності такого ризику, пов'язаного з низькими функціональними легеневиими показниками хворих, прийомом кортикостероїдів, частими курсами АБТ, низьким харчовим статусом пацієнтів, наявністю бронхоектазів, частіше призначаються респіраторні фторхінолони.

Утім, є й дещо інші рекомендації закордонних фахівців. Оскільки найбільш імовірними патогенами при загостренні ХОЗЛ є *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та віруси, експерти SHARP Antimicrobial Stewardship Program (Last Updated Oct 2017) у таких ситуаціях рекомендують використовувати доксицилін 100 мг 1 р/добу протягом 5 днів або азитроміцин 500 мг 1 р/добу протягом 5 днів, або левофлоксацин по 750 мг 1 р/добу протягом 3-5 днів, однак останній частіше призначається пацієнтам у таких ситуаціях, як тяжкий загальний стан, низькі показники функції зовнішнього дихання (ОФВ₁ <50%), частота загострень ХОЗЛ >3 за рік. Автори британських рекомендацій (Management and treatment of common infection — antibiotic guidance for primary care: for consultation and local adaptation; PHE26 September 2017) також вказують на можливість використання у цієї категорії пацієнтів доксициліну, але в дозі 200 мг 1 р/добу протягом 5 днів, кларитроміцину з модифікованим вивільненням (500 мг 1 р/добу протягом 5 днів, амоксициліну 500 мг 3 р/добу або амоксициліну/клавуланату 500/125 мг 3 р/добу протягом 5 днів).

Яким є вибір АБ при загостреннях ХБ?

На відміну від цитічних рекомендацій щодо АБТ у пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ, на сьогодні настанови щодо ведення хворих із загостреннями ХБ немає, утім було проведено низку РКД, результати яких можна використовувати при виборі АБ та тривалості АБТ у відповідних категоріях пацієнтів. Більшість цих досліджень були присвячені вивченню ефективності азитроміцину

та левофлоксацину в порівнянні з амоксициліном, амоксициліном/клавуланатом, іншими макролідами та фторхінолонами. Так, доведено, що клінічна (79,2% проти 81,7%) та мікробіологічна (81,4% проти 79,8%) ефективність лікування пацієнтів з загостренням ХБ коротким курсом левофлоксацину в дозі 750 мг 1 р/добу протягом 3-5 днів така ж, як і при застосуванні 10-денного курсу амоксициліну/клавуланату в дозі 875/125 мг 2 р/добу (Infectious Disease Research, Clinical Affairs, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, New Jersey, 2004). В іншому дослідженні за участю 322 пацієнтів із загостренням ХБ (Swanson R.N. et al., 2005) продемонстрована збізна клінічна ефективність (93% проти 94% на 10-12-й день та 85% проти 82% на 21-24-й день спостереження) короткого курсу азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) і традиційного лікування (10-денний курс кларитроміцину по 500 мг 2 р/добу).

Результати РКД за участю 50 пацієнтів із загостренням ХБ (Mertens J.C. et al., 1992) довели більш високу клінічну (100% проти 92% на 5-й день та 96% проти 80% на 12-й день спостереження) ефективність азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) порівняно з амоксициліном 500 мг 3 р/добу протягом 5 днів. Автори ще одного РКД (Hoepelman I.M. et al., 1997), яке охопило 144 пацієнтів із загостренням ХБ, показали збізну клінічну ефективність (95% проти 90% на 14-й день та 77% проти 66% на 30-й день спостереження) короткого курсу азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) та традиційного лікування (10-денний курс амоксициліну/клавуланату по 625 мг 3 р/добу). Результати РКД, яке включало пацієнтів (n=342) із загостренням ХБ (Zervos M. et al., 2007), продемонструвало збізну клінічну ефективність (90% проти 90% на 10-12-й день та 81,0% проти 82,0% на 22-26-й день спостереження) коротких курсів азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) та моксифлоксацину (по 400 мг/добу протягом 5 днів). Метааналіз (Barsic B. et al., 2002) результатів 21 РКД (3565 пацієнтів із загостренням ХБ) показав збізні рівні клінічної (89,7% проти 88,3%) та мікробіологічної (87,7% проти 88,4%) ефективності азитроміцину (500 мг/добу протягом 3-5 днів) і традиційних курсів інших АБ (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефаклор, цефуроксим, кларитроміцин, рокситроміцин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин).

Таким чином, у більшості досліджень при загостренні ХБ для проведення АБТ частіше рекомендуються короткі курси макролідів (зокрема, азитроміцину в дозі 500 мг/добу протягом 3-5 днів) і фторхінолонів (зокрема, левофлоксацину в дозі 750 мг 1 р/добу протягом 3-5 днів). Проте слід мати на увазі й можливість застосування в цієї категорії хворих амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму.

Яку роль відіграють АБ при загостреннях БА?

Роль АБ у лікуванні загострень бронхіальної астми (БА) не підтверджується доказовою базою, окрім ситуацій, коли є серйозні свідчення на користь наявності інфекції легень, як-от лихоманка і гнійне мокротиння або ознаки пневмонії при рентгенологічному дослідженні легень (Бронхіальна астма. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, НАМНУ, 2016; Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018). Інтенсивну терапію із застосуванням кортикостероїдів слід розпочати до розгляду можливості АБТ. Вибір АБ при цьому логічно здійснювати на основі відповідних положень щодо ведення пацієнтів із пневмонією та/або загостренням ХОЗЛ.

11. Макроліди та фторхінолони при НП: коли це резервна терапія, а коли — стартова?

Відповідно до вітчизняних та закордонних рекомендацій, як про це йшлося раніше, стартовими препаратами для

пацієнтів з нетяжкою НП I клінічної групи є пероральний амоксицилін або макроліди, і лише за неможливості прийому цих АБ хворими їм призначаються респіраторні фторхінолони III-IV покоління. У хворих II клінічної групи як стартова терапія застосовується амоксицилін/клавуланат або цефалоспорин II покоління (цефуроксим аксетил), альтернативними засобами є фторхінолони III-IV покоління. Чому ж ампіцилін і цефалоспорины I покоління є сильними індукторами продукції β-лактамаз I-ї групи і швидко руйнуються під їх дією. Набула резистентність до цефалоспоринов II-III покоління може розвинути у випадках хромосомних мутацій, які призводять до постійної гіперпродукції цефалоспоринов I-ї групи.

Заслугує на увагу ще одна обставина: з інгібіторів β-лактамаз до сильних індукторів продукції цефалоспоринов I-ї групи належить клавуланова кислота (Livermore D.M., 1995; Эйдельштейн М.В., 2001). Отже, у разі НП макроліди часто є препаратами вибору, а фторхінолони все ж здебільшого залишаються резервними АБ.

Дещо інша ситуація має місце в пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ/ХБ, коли макроліди (азитроміцин у дозі 500 мг/добу протягом 3-5 днів) та фторхінолони (левофлоксацин у дозі 750 мг/добу протягом 3-5 днів) короткими курсами, а також амоксицилін/клавуланат призначаються частіше, ніж хворим на НП.

12. Яке клінічне значення небактеріальних ефектів макролідів?

У низці досліджень (Labro M.T., 1998; Labro M.T., Abdelhaffar H., 2001; Culic O. et al., 2002; Amesen G.J., 2005; Faverio P. et al., 2017 та ін.) було продемонстровано наявність у сучасних макролідів, особливо в азитроміцину та кларитроміцину, важливих небактеріальних ефектів, які мають значення в клінічній практиці. Так, зазначені макроліди чинять модулюючий вплив на процеси фагоцитозу, хемотаксису й апоптозу нейтрофілів; пригнічують окислювальний вибух, у результаті чого зменшується утворення високоактивних з'єднань кисню, здатних ушкоджувати клітини і тканини; відновлюють порушений баланс Т-хелперів; гальмують синтез і секрецію прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлини; підсилюють секрецію протизапальних цитокінів; здатні руйнувати біоплівки, які захищають патогени від АБ, перешкоджають їх подальшому утворенню; регулюють гомеостаз сурфактанту, внаслідок чого реалізують клінічно значущі імунотропні, протизапальні, муколітичні, бронходилататорні властивості. Усе це має особливе значення при хронічній патології органів дихання (БА, ХОЗЛ, ХБ, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба), тож лікарі повинні враховувати описані ефекти при призначенні саме цього класу АБ.

13. Якими є очікувані результати АБТ?

Щоб оцінити результати АБТ, можна скористатися клінічними та мікробіологічними даними. Останнім часом більшість клінічних досліджень, здебільшого закордонних, присвячена порівняльній оцінці клінічної та бактеріологічної ефективності респіраторних фторхінолонів, макролідів (азитроміцин, кларитроміцин) та β-лактамів (здебільшого захищених пеніцилінів) у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів.

Практично всі дослідники сходяться на думці про збізну ефективність цих груп АБ, проте за впливом на подальший перебіг захворювання констатуються певні відмінності. Клінічна результативність АБТ майже не відрізнялася між групами пацієнтів, які отримували макроліди та фторхінолони, амоксицилін/клавуланат і фторхінолони,

Продовження на стор. 21.

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

Продовження. Початок на стор. 16.

амоксацилін/клавуланат і макроліди, однак мікробіологічна ефективність виявилася достовірно нижчою у хворих, які приймали макроліди, у порівнянні з пацієнтами, які отримували фторхінолони. Так, було проведено вивчення ефективності левофлоксацину в порівнянні з такою макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) у лікуванні хворих на НП (Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2001). Клінічна відповідь пацієнтів на терапію становила 94% для левофлоксацину, 91,5% для азитроміцину та 87,8% для кларитроміцину, але ерадикація збудника мала місце в 95% спостережень для левофлоксацину та в 79,2% випадків для кларитроміцину. Виражена бактеріологічна ефективність левофлоксацину корелює з більш тривалою ремісією у хворих на ХОЗЛ, що є важливою перевагою перед іншими АБ, оскільки зменшення ризику загострення знижує швидкість прогресування ХОЗЛ, частоту його рецидивів і смертність.

Проте при цьому, на думку вітчизняних фахівців (Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016; Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016), проведення мікробіологічного дослідження доцільне у хворих, госпіталізованих у стаціонар, і недоцільне в амбулаторних умовах, оскільки недостатньо інформативне, потребує часу, не впливає на емпіричний вибір АБТ і реально не може бути використане для оцінки ефективності АБТ. Саме тому лікарям України доцільно оцінювати ефективність АБТ пацієнтів насамперед за клінічними критеріями.

14. Розвиток антибіотикорезистентності пов'язаний лише з нераціональним застосуванням АБ?

Відповідаючи на це запитання, хотілося б знову звернутися до відомої статті В. Spellberg (2016), присвяченої міфам про АБ (Spellberg B., 2016). Автор описує три традиційні міфи та наводить власні коментарі при їх спростуванні.

Міф 1. Людство винайшло АБ у ХХ столітті, і лише потім з'явилася резистентність.

Упродовж 2 мільярдів років мікробної еволюційної війни бактерії навчилися блокувати всі можливі біохімічні реакції, що відбуваються у «ворожих» клітинах. Відповідно, процес захисту від блокування століттями вдосконалювався шляхом винайдення альтернативних біохімічних реакцій. Механізми стійкості до АБ були надзвичайно поширені і відпрацьовані в природі задовго до антибіотичної ери. Отже, резистентність — це закон природи та неминучість.

Міф 2. Нераціональне використання АБ — прямий шлях до антибіотикорезистентності.

Розвиток резистентності — неминучий закономірний результат навіть при неухильно раціональному використанні АБ. Поза сумнівом, якщо антибактеріальний препарат раціонально застосовується, він несе конкретному пацієнту і суспільству більше користі, ніж шкоди. Нераціональне призначення АБ лише шкодить — без будь-яких спроб врівноважити це позитивними моментами. Ми повинні прагнути унеможливити нераціональне застосування АБ не через страх розвитку резистентності, а тому що таке лікування не принесе жодної користі, а ось нашкодити цілком може.

Міф 3. Розвиток антибіотикорезистентності є наслідком нових мутацій в осередку інфекції.

У більшості випадків ми не знаємо, коли і де в пацієнта з'являється стійкість до АБ штами. Той факт, що пацієнт отримав тривалий курс АБ широкого спектра, який «напевно знищив всі патогени в осередку інфекції», не означає уникнення селекції антибіотикорезистентних штамів. Навпаки, цілком імовірно, що після досить тривалого контакту з АБ десь в організмі пацієнта мутували штами нормальної мікрофлори, отримавши стійкість до АБ. Ці штами можуть в майбутньому спричинити інфекції або передаватися іншим людям, у тому числі в стінах лікувального закладу.

Фторхінолони є одними з найчастіше використовуваних АБ для лікування респіраторних інфекцій. Оскільки фторхінолони мають бактерицидну активність проти *Mycobacterium tuberculosis*, існує побоювання, що їх застосування може відстрочити діагностування туберкульозу або зумовити розвиток резистентності до них збудника цього захворювання. З урахуванням зазначеного в лікарів нерідко виникають запитання щодо можливості використання в амбулаторній практиці коротких, тривалих або повторних курсів фторхінолонів, особливо в пацієнтів з ризиком розвитку активного туберкульозу. Так, у роботі J.Y. Lee і співавт. (2016) встановлено, що в пацієнтів із туберкульозом легень та попереднім анамнезом використання фторхінолонів затримка з встановленням правильного діагнозу в середньому становила 2,4 тиж. В іншому систематичному огляді та метааналізі 10 РКД (Hogan C.A. et al., 2017) виявили, що в середньому затримка з діагностуванням туберкульозу і, відповідно, початком його лікування при емпіричному використанні фторхінолонів у пацієнтів з попереднім діагнозом неспецифічної респіраторної патології становила 10,9-12,9 доби.

Слід відзначити, що можливість розвитку резистентності до фторхінолонів була описана для повторних курсів лікування цими АБ (Long R. et al., 2009), але не після коротких курсів, що проводяться в стаціонарних умовах, близьких за часом до діагностування туберкульозу (Park I.N. et al., 2007). Аналогічні результати щодо відсутності суттєвого впливу короткого курсу фторхінолонів на ризик розвитку резистентності до них *Mycobacterium tuberculosis* продемонстровані також у роботі A.S. Ginsburg і співавт. (2003).

Отже, пацієнтам з підозрою на туберкульоз все ж не слід проводити емпіричну АБТ з використанням фторхінолонів, особливо тривалим курсом, що узгоджується з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями і стандартами (Yoon Y.S. et al., 2005; EMA PRAC, June 2018; наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»).

15. Якому препарату віддавати перевагу — оригінальному або генеричному?

Важливою складовою частиною комплаєнсу пацієнтів, особливо в Україні, залишається вартість лікарських засобів. Останніми роками в країнах Європи та в США, де раніше віддавали беззаперечну перевагу використанню оригінальних препаратів, почав діяти інший підхід — робити вибір на користь генериків із доведеною біоеквівалентністю оригінальному засобу. Так, Комісія ЄС з внутрішнього фармацевтичного ринку в рекомендаціях із розвитку і регулювання фармринку країн ЄС відзначила необхідність стимулювання ринку генериків.

Сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку представлена величезна кількість генериків оригінальних молекул АБ. Однак лише одиниці з них мають результати досліджень біоеквівалентності оригінальної молекули. Проблема призначення неякісного АБ полягає не лише в небезпеці розвитку побічних реакцій у пацієнта, а й у селекції резистентних штамів без досягнення потрібного антибактеріального ефекту. Призначаючи генеричний препарат сумнівної походження, лікар серед іншого позбавляє себе можливості відстежити справжню ефективність молекули, адже АБ може не працювати належним чином унаслідок недостатньої концентрації активної речовини в препараті, порушених процесів фармакокінетики тощо.

На жаль, подібними досягненнями можуть похвалитися далеко не всі АБ. Слід підкреслити, що левофлоксацин (Тайгерон) та азитроміцин (Зіоміцин) виготовляються на виробничих потужностях групи компаній «Кусум» згідно зі стандартами GMP, а їх дистрибуція здійснюється відповідно до стандартів GDP. Важливо, що препарати Тайгерон і Зіоміцин мають підтверджену еквівалентність оригінальним препаратам левофлоксацину та азитроміцину згідно з чинними вітчизняними стандартами. Крім того, ефективність і безпека Тайгерону та Зіоміцину були підтверджені в постреєстраційних клінічних дослідженнях, що дозволяє лікарям обирати для пацієнта саме ці оптимальні (з клінічних та економічних позицій) препарати з-поміж численних аналогів, що містять ту ж діючу речовину.

16. Які причини неефективності АБТ?

Вони детально викладені в довіднику І.Г. Березнякова (2018) і, на думку автора, пов'язані з трьома факторами: пацієнтом, збудником та АБ. Причини, пов'язані з пацієнтом, такі: 1) зниження функції імунної системи (лікування цитостатиками, рак, цукровий діабет, алкогольна залежність, цироз печінки та ін.); 2) наявність стороннього тіла (внутрішньовенний катетер, сечовий катетер, ендотрахеальна трубка); 3) абсцедування або локалізація вогнища інфекції у важкодоступному місці; 4) медикаментозна лихоманка; 5) відсутність комплаєнсу або пацієнт не приймає АБ взагалі. Причини, пов'язані зі збудником, можуть бути такими: 1) виділений мікроорганізм не є збудником інфекції (неадекватний зразок для мікробіологічного дослідження, похибки в його зберіганні або доставці в лабораторію, полімікробна інфекція); 2) інфекція спричинена вірусами або грибами; 3) змішана інфекція, або виділена бактерія є лише контамінантом; 4) суперінфекція (нозокоміальна інфекція, гриби); 5) виникнення в процесі лікування резистентності (рідко); 6) селекція резистентних патогенів у популяції збудників; 7) зміна збудників у процесі АБТ (особливо грибкова інфекція). Причини, пов'язані з АБ, є: 1) неадекватне дозування або шлях введення; 2) погане проникнення у вогнище інфекції; 3) інактивація АБ розчином для введення або препаратами, які використовуються одночасно з ним; 4) антагонізм компонентів комбінованої АБТ; 5) недостатня тривалість лікування (наприклад, заміна АБ кожні 2 дні); 6) некоректні лабораторні дані про чутливість збудників до АБ.

Отже, практикуючим лікарям необхідно по можливості враховувати всі ці фактори з метою підвищення ефективності та безпеки АБТ.

17. Чи можливе застосування АБ з профілактичною метою?

Під профілактичним використанням протимікробних препаратів розуміють їх призначення особам без клінічних і лабораторних ознак інфекції для попередження її розвитку. Завданнями

такого застосування АБ є попередження інфекції, етіологічними чинниками якої можуть бути екзогенні мікроорганізми, або загострення, рецидиву чи генералізації латентної інфекції (Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2011). На думку фахівців (Ames S., 2010; Гилберт Д.Н. и соавт., 2012.; Березняков И.Г., 2018), первинна профілактика АБ в амбулаторній практиці доцільна або необхідна в таких ситуаціях: 1) профілактика менінгокової інфекції (при тісному контакті понад 8 год, контакт зі слиною хворого); 2) профілактика інфекції, зумовленої *H. influenzae* типу В (сімейні контакти, контакти в дитячих колективах з особами з тяжким перебігом цієї інфекції (менінгіт, епіглотит), особливо в дітей до 4 років, сумісне проживання з дітьми до 4 років, які не вакциновані або не повністю вакциновані проти цієї інфекції); 3) профілактика дифтерії (особи, які в попередні 7 днів контактували з хворим на дифтерію до її виявлення); 4) профілактика кашлюка (безсимптомні сімейні контакти або контакти в ізольованих колективах, якщо до початку кашлю у хворого пройшло не більше 21 дня; жінки в III триместрі вагітності, діти до 1 року); 5) випадки укусів ссавців; 6) випадки сексуального насильства. Вторинна профілактика АБ з метою попередження виникнення загострень, рецидивів, повторних атак хвороб здійснюється у випадках: 1) немуківісцидозній бронхоектази з частотою ≥ 3 загострень на рік та відсутністю *P. aeruginosa* або підозри на неї; 2) гостра ревматична лихоманка; 3) рецидивуючий цистит; 4) ХОЗЛ (GOLD 2 — GOLD 4, особливо групи В та D).

При цьому окремо виділяється необхідність профілактики інфекційного ендокордиту в пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, які входять до групи ризику інфекційного ендокордиту (набута клапанна вада зі стенозом або регургітацією, протезовані клапани серця, вроджена вада серця, інфекційний ендокордит в анамнезі, гіпертрофічна кардіоміопатія). Антибіотикопрофілактика інфекційного ендокордиту більше не рекомендується при стоматологічних втручаннях, втручаннях на верхніх і нижніх відділах шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхах, верхніх і нижніх дихальних шляхах, включно з вухами, носом, грудною кліткою, і бронхоскопії. Звичайно ж, не повинна проводитися профілактика розвитку бактеріальної інфекції в пацієнтів із захворюваннями вірусної етіології.

Висновки

З урахуванням вищевикладеного можна зробити такі висновки.

1. Лише бактеріальні респіраторні інфекції потребують проведення АБТ.

2. При емпіричному виборі АБ слід керуватися чинними стандартами, при цьому треба враховувати й конкретну клінічну ситуацію.

3. В амбулаторній практиці перевагу має пероральний шлях введення АБ.

4. Тривалість АБТ має бути максимально короткою, а комбінація двох АБ в амбулаторній практиці використовуватися у виключних випадках.

5. Макроліди і фторхінолони можуть бути як стартовою, так і резервною терапією.

6. Слід утримуватися від призначення фторхінолонів, особливо частими та тривалими курсами, у пацієнтів з підозрою на туберкульоз.

7. Генеричні АБ з доведеною еквівалентністю можуть успішно застосовуватися як альтернатива оригінальним препаратам.

8. Використання АБ з профілактичною метою має бути обмеженим.

Список літератури знаходиться в редакції. 



ТАЙГЕРОН®

(левофлоксацин)

таблетки 500 мг, 750 мг

Тайгерон – сильний як тигр!



Виробник:
«Кусум Хелтхекер Пвт Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТАЙГЕРОН® Р.Л. МОЗ України № UA/9539/02/01, № UA/9539/02/02. Склад. 1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрат у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг або 750 мг. Допоміжні речовини: повідон К29/32, целюлоза мікрокристалічна, крошвидон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, покриття Опраду 03B34681 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліметилметакрилат, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма. Таблетки. Назва і місцезнаходження виробника. КУСУМ ХЕЛТХЕКЕР ПВТ. ЛТД. СП-289 (А), РІНКО Індустріал ареа, Чоппані, Бхімалі, Діст. Ашвар (Раджастан), Індія. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A12. Показання для застосування. Гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрити), хронічний бактеріальний простатит, інфекції шкіри і м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів. Епілепсія, побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. Побічні ефекти. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, тремор. З боку органів слуху та рівноваги: вертільний шум у вухах. З боку серцево-судинної системи: tachycardia, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: задишка (диспное), бронхоспазм. З боку травного тракту: відсутність апетиту, діарея, нудота, блювотка, біль у животі, диспепсія, розлад травлення, сухість в роті, запор. Гіпонатріємія розлади: підвищення показників печінкових систем (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП), підвищення білірубіну. З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив'янка. З боку кістково-м'язової системи та скелетної тканини: артралгія, міалгія. З боку нирок та сечовидільної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. Фармакологічні властивості. Левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів. При пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100%. Після перорального введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення відбувається переважно нирками (понад 85% введеної дози). Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Потужний та швидкий антибактеріальний ефект

Зиоміцин®

таблетки азитроміцину 500 мг, 250 мг

Антибіотик, що призначається для лікування найбільш розповсюджених інфекцій

- ➡ Хламідіоз
- ➡ Акне
- ➡ Інфекції шкіри та м'яких тканин
- ➡ Фарингіт / Тонзиліт
- ➡ Синусит
- ➡ Отит
- ➡ Бронхіт / Пневмонія



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ЗИОМІЦИН® Р.Л. МОЗ України № UA/10672/01/01, № UA/10672/01/02. Склад. 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату у перерахуванні на азитроміцин 250 мг або 500 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, натрію лаурилсульфат, повідон К 90, талк, магнію стеарат, покриття Опраду 04B52069 Yellow: поліметилметакрилат, гіпромелоза, хініноловий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171). Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10. Показання для застосування. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин (посередня стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинної піддерматити; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/проктит, спричинений Chlamydia trachomatis. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними різіву. Побічні ефекти. З боку системи крові: рідко – тромбоцитопенія. Були повідомлення про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію. З боку травного тракту: частіше – нудота, блювотка, діарея, шкідливі відчуття в животі (біль/скачки); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, нирковий диспепсія, рідко – запор, зміна кольору кала, шкідливі відчуття. Повідомлялося про псевдомембранозний коліт. З боку печінки і жовчачого міхура: рідко – гепатит і холестатична жовтяниця, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки; у подібних випадках – рідкі випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки, що призводило до летального кінця. З боку шкіри: частіше – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання; рідко – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і свербіж; рідко – важкі шкірні реакції, а саме поліморфну еритему, синдром Стивенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. З боку скелетно-м'язової системи: нечасто – артралгія. З боку сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність. З боку репродуктивної системи: нечасто – вагітність. Системні порушення: рідко – анафілаксія, включаючи набряк (спричиняє у рідких випадках до смерті), кавадіоз. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник:
«Кусум Хелтхекер Пвт Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com