

# Антибіотикотерапія при загостренні ХОЗЛ: рекомендації NICE

У грудні 2018 р. дослідниками Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) було представлено рекомендації з вибору антибактеріальних препаратів при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень, що мають на меті оптимізувати вибір протимікробних препаратів у зазначеній клінічній ситуації та мінімізувати ризик розвитку антибіотикорезистентності. Матеріали опубліковано на офіційному ресурсі NICE.

## Антибактеріальна терапія при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень

1. Необхідно пам'ятати, що:

- загострення клінічних проявів хронічного обструктивного захворювання легень супроводжується стійким погіршенням симптоматики порівняно зі стабільним станом пацієнта;
- ряд чинників (включаючи вірусні інфекції та тютюнопаління) можуть викликати загострення;
- ряд випадків загострення (включаючи окремі тяжкі прояви) не викликані бактеріальними інфекціями, що буде зумовлювати відсутність терапевтичного ефекту від застосування антибактеріальної терапії.

2. Призначати антибактеріальну терапію пацієнтам із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень слід після врахування таких аспектів:

- ступінь тяжкості клінічних проявів, особливо зміна кольору мокротиння та збільшення її кількості чи щільності порівняно зі звичайними характеристиками щоденних спостережень пацієнта;
- можливості проведення стаціонарного лікування;
- анамнез загострень клінічного стану та госпіталізацій, а також ризик розвитку ускладнень;
- попередні результати бактеріального дослідження мокротиння та чутливості до антибіотиків;
- ризик резистентності до призначення антимікробних препаратів при повторних курсах антибіотикотерапії.

3. Якщо зразок мокротиння було відправлено на дослідження бактеріальної культури та чутливості:

- переглянути вибір антибіотика відповідно до результатів дослідження та
- змінювати антибіотик лише залежно від результатів чутливості, при резистентності бактеріальної культури та якщо не спостерігається позитивної динаміки стану пацієнта (за чутливості — застосовувати антибіотик вузького спектра дії).

4. Якщо антибіотик призначено, необхідно обговорити з пацієнтом:

- розвиток можливих побічних реакцій;
- можливість неповного усунення клінічних симптомів захворювання після завершення курсу антибіотикотерапії;
- необхідність звернення за медичною допомогою при: швидкому чи значному погіршенні стану або стан не покращується протягом 2–3 днів (чи за інший визначений проміжок часу) або загальний стан пацієнта значно погіршується.

- 5. Якщо антибіотик не призначено, слід обговорити з пацієнтом:
  - відсутність потреби у призначенні антибіотика на даний час;
  - необхідність термінового звернення за медичною допомогою за таких умов: симптоми (такі, як зміна кольору мокротиння та збільшення її кількості чи щільності) швидко чи значно погіршуються або клінічні прояви залишаються незмінними протягом узгодженого проміжку часу або загальний стан пацієнта значно погіршується.

## Оцінка в динаміці

6. Необхідна оцінка клінічного стану пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, якщо

симптоматика швидко чи значно погіршується в будь-який час, беручи до уваги:

- можливість розвитку інших захворювань, зокрема пневмонії;

**Таблиця.** Антибіотикотерапія для дорослих осіб віком 18 років і старше

Антибіотик <sup>1,2</sup>	Дозування і тривалість прийому
<b>Препарати першого ряду для перорального застосування (емпірична терапія або лікування відповідно до найпоширеніших результатів бактеріальних культур та їх чутливості до антибіотиків)</b>	
Амоксицилін	500 мг 3 рази на добу протягом 5 днів
Доксициклін	200 мг в 1-й день, далі – 100 мг 1 раз на добу протягом 5 днів курсу лікування
Кларитроміцин	500 мг 2 рази на добу 5 днів
<b>Препарати другого ряду (за відсутності позитивної динаміки симптомів протягом 2–3 днів; із врахуванням чутливості в ситуаціях, за яких це можливо)</b>	
Застосовувати альтернативний препарат Як зазначено вище першого вибору (іншого класу)	
<b>Альтернативні препарати для перорального застосування (за наявності високого ризику низької ефективності лікування<sup>3</sup>; із врахуванням чутливості в ситуаціях, за яких це можливо)</b>	
Амоксицилін + клавуланова кислота	500/125 мг 3 рази на добу протягом 5 днів
Левофлоксацин <sup>4</sup>	500 мг 1 раз на добу 5 днів
Ко-тримоксазол <sup>5</sup>	960 мг 2 рази на добу 5 днів
<b>Препарати першого ряду для внутрішньовенного введення (за неможливості застосування пероральних препаратів або тяжкому стані пацієнта; із врахуванням чутливості в ситуаціях, за яких це можливо)<sup>6</sup></b>	
Амоксицилін	500 мг 3 рази на добу
Амоксицилін + клавуланова кислота	1,2 г 3 рази на добу
Кларитроміцин	500 мг 2 рази на добу
Ко-тримоксазол <sup>5</sup>	960 мг 2 рази на добу
Піперацилін + тазобактам	4,5 г 3 рази на добу
<b>Препарати другого ряду для внутрішньовенного введення (Після консультації з мікробіологом, на основі результатів чутливості до препаратів)</b>	

<sup>1</sup>Враховуючи дані Британського національного формуляра (British National Formulary – BNF) щодо правильного застосування та режимів дозування у пацієнтів окремих груп, наприклад при печінковій, нирковій недостатності та внутрішньовенному використанні антибіотиків.

<sup>2</sup>Якщо пацієнт отримує антибіотикопрофілактику, лікування має проводитись із застосуванням антибіотика іншого класу.

<sup>3</sup>Особи, які можуть мати високий ризик неефективності лікування, включають пацієнтів, що неодноразово проходили курси антибіотикотерапії; осіб з високим ризиком розвитку ускладнень та з наявністю резистентних бактерій за результатами попереднього чи поточного аналізу бактеріальних культур мокротиння.

<sup>4</sup>Комітетом з оцінки ризиків у сфері фармаконагляду (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Європейського агентства з використання лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) рекомендовано обмежити застосування фторхінолонів після розгляду можливості розвитку потенційно віддалених побічних реакцій, в основному з боку м'язів, сухожил'я, кісток та нервової системи. Відповідно до цього, не рекомендовано застосовувати фторхінолони при інфекціях середньої тяжкості та легких, якщо можливо призначити інші антибактеріальні препарати.

<sup>5</sup>Ко-тримоксазол рекомендовано призначити при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень за наявності бактеріологічних доказів чутливості та вагомим обґрунтувань переваг призначення зазначеного препарату порівняно з вибором однокомпонентного антибіотика.

<sup>6</sup>Через 48 год від моменту початку лікування рекомендовано переглянути доцільність застосування внутрішньовенного способу введення антибіотиків та оцінити можливості переходу на пероральне застосування.

- будь-які симптоми чи ознаки, що вказують на серйозніший стан пацієнта, такі як серцево-судинна недостатність чи сепсис;
- досвід попереднього призначення антибіотиків, що могло призвести до появи резистентних бактерій.

Провести бактеріологічний аналіз мокротиння і тест на чутливість до антибіотиків, якщо клінічний стан пацієнта не покращився після первинного застосування протимікробних препаратів, а зазначене не було здійснено.

### Госпіталізація та консультація вузькопрофільного спеціаліста

7. **Рекомендовано госпіталізацію** пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, якщо наявні будь-які симптоми чи ознаки, що вказують на розвиток тяжкого процесу чи стану (наприклад, кардіореспіраторна недостатність чи сепсис) та відповідно до рекомендацій з лікування хронічного обструктивного захворювання легень у осіб віком старше 16 років.

8. **Рекомендовано консультацію вузькопрофільного фахівця**, якщо:

- відсутня позитивна динаміка клінічного стану при проведенні повторних курсів антибіотикотерапії або
- за наявності мікрофлори, резистентної до оральних протимікробних препаратів або

- за неможливості перорального прийому (для визначення умов парентерального призначення антибактеріальних препаратів амбулаторно у клінічних ситуаціях, за яких це можливо).

### Вибір антибактеріального препарату

1. Призначаючи антибіотики пацієнтам із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, враховуйте дані таблиці для дорослих осіб віком 18 років і старше.

2. Рекомендовано **призначати пероральні антибіотики першої лінії, якщо пацієнт може приймати пероральні препарати** і ступінь загострення клінічного стану не вимагає внутрішньовенного введення препарату.

3. **Протягом 48 год** оцінити стан пацієнта та **розглянути можливість відмови від препаратів для внутрішньовенного введення** і переходу до пероральної терапії.

### Список використаної літератури

National Institute for Health and Care Excellence (2018) Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG114].

Наталія Савельєва-Кулик

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Цитомегаловірусна інфекція: сучасний погляд на лікування та профілактику

Цитомегаловірус (Cytomegalovirus — CMV) — вірус підродини  $\beta$ -герпесвірусів, який містить дволанцюгову лінійну ДНК. CMV-інфекція значно поширена. В імунікомпетентних людей перебіг первинної CMV-інфекції зазвичай безсимптомний. CMV здатний зумовлювати пожиттєву латентну інфекцію з періодичною субклінічною реактивацією. У пацієнтів з імуносупресією (зокрема у людей із ВІЛ) реактивація CMV може супроводжуватися генералізацією інфекції з ураженням очей (хоріоретиніт), головного мозку (енцефаліт), легень (пневмонія), шлунково-кишкового тракту (гастрит, ентерит, коліт) тощо. Сучасний погляд на лікування хворих з CMV-інфекцією базується на міжнародних рекомендаціях та постулатах доказової медицини.

Ганцикловір для внутрішньовенного застосування є препаратом вибору у лікуванні хворих з CMV-інфекцією. У клітинах, інфікованих CMV, ганцикловір під впливом вірусної протеїнази UL97 фосфорилюється з утворенням ганцикловіру монофосфату, а у ході наступних фосфорилювань — ганцикловіру трифосфату. Останній включається до вірусної ДНК та пригнічує її подальший синтез. Таким чином, невід'ємним компонентом вірусостатичної дії ганцикловіру є вірусна протеїназа UL97. Мутація гена, який кодує протеїназу UL97, є одним із основних механізмів розвитку резистентності CMV до ганцикловіру. Чутливими до ганцикловіру є такі віруси, як CMV, вірус простого герпесу, вірус вітряної віспи, вірус герпесу людини 6-, 7- та 8-го типу. Фамцикловір, пенцикловір та ацикловір володіють більшою противірусною активністю щодо вірусу вітряної віспи та вірусу простого герпесу, ніж ганцикловір. При застосуванні ганцикловіру основними побічними реакціями є лихоманка, висип, діарея та гематологічна токсичність. Менеджмент нейтропенії, спричиненої застосуванням ганцикловіру, полягає у зниженні дози ганцикловіру та/чи додаванні до лікування факторів росту (гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора G-CSF, гранулоцитарно-макрофального колонієстимулюючого фактора GM-CSF).

Ганцикловір для перорального застосування характеризується поганою абсорбцією у шлунково-кишковому тракті, тому є менш оптимальною формою для лікування активної CMV-інфекції.

При лікуванні пацієнтів із пневмонією, спричиноюю CMV, рекомендують одночасне застосування ганцикловіру та CMV-специфічних імуноглобулінів. На сьогодні невідомо, яким чином додаткове застосування імуноглобулінів у хворих на CMV-пневмонію зумовлює покращення прогнозу.

Ганцикловір рекомендований при діарейі на фоні CMV-коліту та ентериту при ВІЛ (після проведення біопсії та підтвердження CMV-етіології діарейі). Враховуючи високий ризик рецидиву у пацієнтів з імуносупресією, всім людям із ВІЛ має бути запропоноване підтримувальне лікування після завершення індукційної фази.

Для лікування CMV-ретиніту, езофагіту або коліту у людей із ВІЛ ганцикловір призначають у дозі 5 мг/кг маси тіла кожні 12 год. Тривалість індукційної фази становить 14–21 день при CMV-ретиніті та 21–42 дні — CMV-езофагіті/коліті. Надалі хворий повинен отримувати вторинну профілактику (ВП) протягом 3–6 міс до підвищення рівня CD4 >100 кл/мкл. Для ВП у зв'язку з CMV-ретинітом частіше застосовують валганцикловір (900 мг 1 раз на добу), ніж ганцикловір (5мг/кг 1 раз на добу).

При застосуванні ганцикловіру в амбулаторних умовах (ВП CMV-інфекції) необхідно проводити контроль показників загального аналізу крові 1 раз на тиждень (моніторинг гематологічної токсичності ганцикловіру). Також потрібне забезпечення регулярного (1 раз на 3 міс) обстеження у лікаря-офтальмолога.

Валганцикловір — L-валіловий ефір (проліки) ганцикловіру, що існує у формі для перорального застосування. На відміну від таблетованого ганцикловіру, валганцикловір добре абсорбується у шлунково-кишковому тракті, після чого під впливом естераз у кишечнику та печінці метаболізується до ганцикловіру. Пероральне застосування валганцикловіру в дозі 900 мг 1 раз на добу еквівалентне внутрішньовенному введенню ганцикловіру у дозі 5 мг/кг.

На сьогодні не проводили жодного дослідження, спрямованого на порівняння ефективності валганцикловіру та ганцикловіру (таблетованої та парентеральної форм відповідно) в ролі ВП CMV-інфекції, проте з огляду на їхню фармакокінетику вони повинні бути однаково ефективними. Терапевтична добова доза валганцикловіру становить 900 мг 2 рази на добу. При CMV-ретиніті індукційна фаза становить 21 день.

Як ВП валганцикловір необхідно застосовувати в дозі 900 мг 1 раз на добу протягом 3–6 міс до підвищення рівня CD4 >100 кл/мкл. Протипоказанням до застосування валганцикловіру є зниження швидкості клубочкової фільтрації <10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Сьогодні валганцикловір, пенцикловір, фамцикловір та ацикловір у високих дозах застосовують для профілактики CMV-інфекції у реципієнтів трансплантованих органів. Численні клінічні дослідження, спрямовані на вивчення ефективності застосування ацикловіру в ролі ВП, показали, що лише деякі штами CMV до нього чутливі. Загалом застосування ацикловіру як ВП менш ефективно, ніж ганцикловіру.

Таким чином, ганцикловір та валганцикловір є препаратами вибору у лікуванні пацієнтів з CMV-інфекцією та застосовуються для проведення ВП у хворих з імунідефіцитом.

Akhter K. (2018) Cytomegalovirus (CMV) Treatment & Management. Medscape, May 5.

Анастасія Козловська