

Л. В. Юдина
РОЛЬ И МЕСТО МОКСИФЛОКСАЦИНА
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

В последние годы расширились знания о лечении инфекций нижних дыхательных путей и, в частности, пневмонии.

1. Изучена резистентность основных возбудителей внегоспитальной пневмонии (ВП) Украины, что дало возможность пересмотреть некоторые рекомендации по лечению этого заболевания.

2. Ограничен перечень антибиотиков (АБ) для стартовой терапии ВП.

3. На рынке Украины появился ряд АБ широкого спектра действия, которые рекомендованы для использования в основном в качестве альтернативных препаратов.

4. Расширился круг высокоэффективных генерических АБ европейского качества, которые с учетом их стоимости в сравнении с оригинальными препаратами смогут улучшить качество как амбулаторного, так и стационарного лечения пациентов с внегоспитальной пневмонией.

К таким препаратам с полным основанием можно отнести моксифлоксацин (МОФЛАКСА) — респираторный фторхинолон IV поколения. Фторхинолоны III–IV поколения получили название «респираторных» в связи с высокой активностью в отношении бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Они быстро абсорбируются и распределяются в тканях организма. Все новые фторхинолоны имеют бактерицидную активность и постантибиотический эффект, большой период полувыведения, что позволяет применять их один раз в сутки. Вследствие угнетения топоизомераз II и IV они оказывают бактерицидное действие и демонстрируют высокую активность *in vivo*, поскольку обладают высоким уровнем распределения и пенетрации, накапливаясь в тканях и клетках-мишенях в количествах, значительно превышающих необходимую минимальную подавляющую концентрацию. В частности, отмечают высокую степень накопления препаратов в респираторных путях — слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах. Высокие внутриклеточные концентрации являются предиктором эффективной эрадикации атипичных (внутриклеточных) микроорганизмов [9].

Моксифлоксацин используется при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными (Гр(-)) и грамположительными (Гр(+)) возбудителями.

Фармакокинетическая особенность моксифлоксацина, в отличие от бета-лактамов и макролидов, заключается в высоком накоплении в тканях, фагоцитах и в

биологических жидкостях. Поддерживаемая в течение суток сывороточная и тканевая концентрация вполне достаточна для обеспечения бактерицидного эффекта против подавляющего числа микроорганизмов — возбудителей ВП.

Своей популярностью респираторные фторхинолоны (ФХ) обязаны высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, в том числе и штаммов, устойчивых к пенициллину и макролидам. Широкий спектр антимикробного действия «респираторных» фторхинолонов перекрывает практически все возбудители ВП, включая устойчивые к пенициллину и макролидам пневмококки [12]. Клинически важно, что моксифлоксацин сохраняет активность против пневмококков, характеризующихся устойчивостью к другим антибиотикам, в частности — пенициллинам, цефалоспорином и макролидам [23]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что резистентность *S. pneumoniae* к моксифлоксацину в мире редко превышает 1 %. Многие исследователи [1–4] показали, что широкое применение респираторных ФХ не привело к неблагоприятным эпидемиологическим последствиям [1, 3, 5–7].

Об отсутствии неблагоприятной динамики в плане резистентности ведущих возбудителей ВП свидетельствует и проспективное многоцентровое микробиологическое исследование с централизованным изучением чувствительности микроорганизмов в референтной лаборатории (SOAR — *survey of antibiotic resistance*). Целью исследования было изучение распространенности резистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных у детей и взрослых с негоспитальными инфекциями дыхательных путей в разных регионах Украины. Оказалось, что резистентность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к моксифлоксацину сохраняется на нулевом уровне [8].

Хороший фармакокинетический профиль моксифлоксацина и его две формы выпуска — как для парентерального применения, так и для приема внутрь, позволяют использовать данный препарат для ступенчатой антибактериальной терапии (САТ) различных инфекций, в том числе и заболеваний респираторного тракта. Основная идея САТ заключается в сокращении длительности парентерального введения антибиотиков, что значительно сокращает стоимость лечения, с дальнейшим переходом на таблетированную терапию. Это позволяет сократить сроки пребывания пациента в стационарных условиях.

Важным фактором при САТ является срок перевода пациента на таблетированную терапию. Ориентиром могут служить стадии инфекции. Quintiliani R. и соавт. [10] выделяют три стадии инфекционного процесса у

пациентов, находящихся на стационарном лечении:

I стадия продолжается 2–3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной. Возбудитель и его чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП), как правило, неизвестны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препарат широкого спектра действия.

II стадия — клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель ВП и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии.

III стадия — примерно на 7 день от начала болезни, наступает выздоровление, и антибактериальная терапия может быть завершена.

Оптимальное время для перевода больного на пероральную терапию — вторая стадия инфекционного процесса. Выбор таблетированного АБП для САТ — непростая задача. Выбирая пероральный антимикробный препарат, следует учитывать спектр его активности, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его эффективности при лечении конкретной болезни. Предпочтение следует отдавать препарату с наибольшей степенью биодоступности.

В зависимости от перорального препарата выделяют четыре варианта САТ [11]:

1) парентерально и внутрь назначают один и тот же антимикробный препарат, пероральный препарат обладает хорошей биодоступностью;

2) парентерально и внутрь назначают один и тот же антимикробный препарат, пероральный препарат обладает низкой биодоступностью;

3) парентерально и внутрь назначают разные препараты, пероральный препарат имеет хорошую биодоступность;

4) парентерально и внутрь назначают разные препараты, пероральный препарат имеет низкую биодоступность.

Идеальным является первый вариант. Например, фторхинолон (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно, а затем — внутрь.

Критериями перевода пациента на пероральную терапию являются [11]:

- температура тела — 38° С в течение 24–48 часов;
- тенденция к нормализации показателей клинического анализа крови, снижения С-реактивного белка;
- улучшение/стабилизация клинической картины;
- возможность перорального приема пищи и жидкости;
- отсутствие нарушения всасывания из желудочно-кишечного тракта;
- низкая вероятность лекарственных взаимодействий.

Как известно, неэффективность стартовой антибактериальной терапии рассматривается как один из важнейших факторов риска летального исхода у больных ВП. Профессор Синопальников А. И. [14] указывает, что в этом контексте показательны результаты метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), продемонстрировавшего превосходство «респираторных» фторхинолонов над бета-лактамами или их комбинацией с макролидами при лечении больных ВП,

требующих госпитализации и парентерального введения антибиотиков в случаях тяжелого течения заболевания [13]. Здесь же дана ссылка на результаты РКИ, в ходе которого монотерапия моксифлоксацином оказалась клинически и бактериологически эффективнее терапии амоксициллином/клавуланатом ± кларитромицином у больных ВП, нуждавшихся в госпитализации [15]. В целом сводный анализ результатов основных РКИ, включающий более 4000 больных ВП, свидетельствует, что моксифлоксацин не уступает по эффективности антибиотикам сравнения (кларитромицин, амоксициллин, амоксициллин + кларитромицин, амоксициллин/клавуланат ± кларитромицин, цефтриаксон ± эритромицин, цефтриаксон ± азитромицин ± метронидазол, левофлоксацин, цефтриаксон + левофлоксацин) или превосходит их [16–22].

Опыт показал, что САТ моксифлоксацином эффективна у пациентов с внегоспитальной пневмонией. В качестве примера представим описание клинического случая.

Больной К., 48 лет, заболевание началось остро с повышения температуры тела до 39° С, кашля, слабости, чувства ломоты во всем теле. Семейный врач диагностировал острый бронхит и назначил амоксициллин/клавуланат (что не оправдано). Состояние больного не улучшилось. На 4 день появилось выделение слизисто-гноющей мокроты, усилился кашель, появилась выраженная одышка, резкая слабость.

При осмотре кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые бледные, цианоз губ. Частота дыхания — 30 в 1 мин. Слева ниже IV ребра сзади — притупление легочного звука, аускультативно здесь же — крепитация и мелкопузырчатые влажные хрипы. Справа притупление легочного звука ниже угла лопатки и здесь же — крепитация. ЧСС — 110 в 1 мин, АД — 90/55 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены, шумов и акцентов не определялось. Общий анализ крови: гем. — 124 г/л, эр. — $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. — $18,8 \times 10^9$ /л, п/я — 9 %, с/я — 30 %, эоз. — 4 %, лимф. — 59 %, мон. — 8 %, СОЭ — 45 мм/час.

При клиническом и рентгенологическом (рис.) исследовании выявлена полисегментарная двусторонняя внегоспитальная пневмония нижней доли и язычковых сегментов слева и нижней доли правого легкого, III клиническая группа. Сопутствующая патология: варикозная болезнь, сахарный диабет II типа, компенсированный.

Пациент был отнесен к III клинической группе. К этой группе относятся пациенты со среднетяжелым течением ВП, которые требуют госпитализации в терапевтическое (пульмонологическое) отделение по медицинским показаниям (наличие неблагоприятных прогностических факторов). У пациентов этой группы развитие ВП может быть обусловлено *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипичными возбудителями, грамотрицательными энтеробактериями, респираторными вирусами. У 10–40 % больных III группы нередко выявляют «смешанную» инфекцию (т.е. наличие типичных бактерий и атипичных возбудителей).

Госпитализированным в терапевтическое отделение пациентам III группы рекомендовано назначать

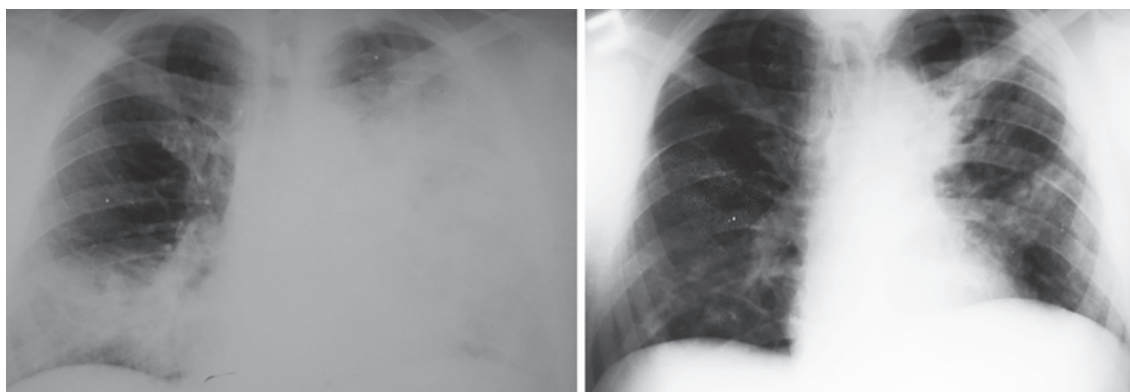


Рис. Рентгенограма органів грудної порожнини пацієнта К. (слева — до лікування, справа — після лікування)

комбіновану антибактеріальну терапію с парентеральним введенням переважно захищеного аминопенициліну (амоксцилін/клавуланат, амоксцилін/сульбактам) або цефалоспоруна III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) в поєднанні с макролідом, як правило, *per os*. При неможливості прийому пацієнтом препарату вибору або відсутності ефекту при лікуванні препаратами вибору на другому етапі антибіотикотерапію слід продовжити фторхінолоном III–IV покоління в формі монотерапії або карбапенемом (ертапенем) в поєднанні с макролідом або цефалоспорином V покоління (цефтаролин) с макролідом *per os*. Відсутність ефекту від препаратів вибору може бути обумовлено тим, що етіопатогенами ВП можуть бути грамотрицателісні ентеробактерії, які продуцують β -лактамази розширеного спектра дії [24].

В зв'язі с прийомом амоксцилін/клавуланата на догоспітальному етапі, пацієнту був призначений моксифлоксацин в формі САТ: МОФЛАКСА 400 мг 1 раз в сутки внутрішньовенно 3 дні, а потім той же препарат по 1 таблетці 400 мг 1 раз в сутки 5 днів. Температура тіла нормалізувалася на 3-й день. Через 2 тижні була зроблена контрольна рентгенограма органів грудної порожнини, яка підтвердила позитивний ефект (рис.).

Таким чином, висока клінічна і бактеріологічна ефективність моксифлоксацина, відсутність резистентності основних збудників ВП к данному препарату, наявність двох форм (розчин для інфузій і таблетки) дозволили включити його в перелік АБ, які можна рекомендувати пацієнтам с ВП як амбулаторно, так і в стаціонарних умовах як альтернативні препарати.

Однак широкий спектр антимікробного дії не дозволяє рекомендувати моксифлоксацин як препарат вибору.

Висока ціна оригінальних препаратів фторхінолонів III–IV поколінь, зокрема моксифлоксацина, на українському ринку обмежує доступ пацієнтів к високоєфективним препаратам даного класу, звужає можливості фармакотерапевтичного вибору як для пацієнтів, так і для практикуючих лікарів.

З'явлення на ринку України достойних генерических препаратів моксифлоксацина (МОФЛАКСА) сприяє отриманню пацієнтами якісного лікування при помірних фінансових витратах.

Можливість застосування короткого курсу терапії на амбулаторному лікуванні (5 днів) в режимі прийому 1 раз в сутки підвищують привабливість пацієнтів к лікуванню.

ЛІТЕРАТУРА

- Davies TA, Yee YC, Goldschmidt R, et al. Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from nine institutions (1999–2003). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57:437–442.
- Jacobs E, Dalhoff A, Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalized patients with respiratory tract infections (MOXIATIV Study). *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33(1):52–57.
- Sohma M, Yokozawa I, Kaneko S, et al. Epidemiological study of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from 2003 through 2006 in Japan. *Kansenshogaku zasshi*. 2009;83:113–119.
- Козлов РС, Сивая ОВ, Шпынев КВ, et al. Антибіотикорезистентність *Streptococcus pneumoniae* в Росії в 1999–2005 гг.: результати багаточисельних проспективних досліджень ПегАС-I і ПегАС-II. *Клінічна мікробіологія і антимікробна хіміотерапія*. 2006;8:33–47.
- Farrell DJ, Couturier C, Hryniewicz W. Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT Year 5 (2003–2004). *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31(3):245–249.
- Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2008;7:1.
- Thornsberry C, Brown NP, Draghi DC, et al. Antimicrobial activity among multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States, 2001–2005. *Postgraduate medicine*. 2008;120:32–38.

REFERENCES

- Davies TA, Yee YC, Goldschmidt R, et al. Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from nine institutions (1999–2003). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57:437–442.
- Jacobs E, Dalhoff A, Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalized patients with respiratory tract infections (MOXIATIV Study). *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33(1):52–57.
- Sohma M, Yokozawa I, Kaneko S, et al. Epidemiological study of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from 2003 through 2006 in Japan. *Kansenshogaku zasshi*. 2009;83:113–119.
- Kozlov RS, Sivaya OV, Shpynev KV, et al. *Antibiotikorezistentnost Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg: rezultaty mnogotsentrovnykh prospektivnykh issledovaniy PeGAS-I i PeGAS-II* (Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: results of multicenter prospective studies of PeGAS-I and PeGAS-II). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;8:33–47.
- Farrell DJ, Couturier C, Hryniewicz W. Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT Year 5 (2003–2004). *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31(3):245–249.
- Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2008;7:1.

8. Torumkuney D, Pertseva T, Bratus E, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):v28–v35.
9. Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;151:1418–1422.
10. Quintiliani R, Cooper B, Briceland L, et al. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Fm. J Med* 1987;82(Suppl 4A):391–394.
11. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. *Clin Drug Invest.* 1996;11(Suppl 2):19.
12. Blondeau JM, Laskowski R, Bjarnason J, et al. Comparative in vitro activity of gatifloxacin, grafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against 4151 Gram-negative and Gram-positive organisms. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14:45–50.
13. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J.* 2008;179:1269–1277.
14. Синопальников АИ. Моксифлоксацин в лечении внебольничной пневмонии у взрослых: что нового. *Медицинский совет.* 2014;(16):36–42.
15. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1746–1754.
16. Fogarty CM, Grossman C, Williams J, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med,* 1999;16:748–763.
17. Peptipretz P, Arvis P, Marel M, et al. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest.* 2001;119:185–195.
18. Torres A, Muir JF, Corris P, et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2003;21:153–143.
19. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared with sequential intravenous and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1746–1754.
20. Katz E, Larsen IS, Fogarty CM, et al. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med.* 2004;27:395–405.
21. Welte T, Petermann W, Schuermann D, et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1697–1705.
22. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:73–81.
23. Blondeau JM, Felingham D. In vitro and in vivo activity of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens. *Clin Drug Invest.* 1999;18:57–78.
24. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, Національна академія медичних наук України, 2019;93 с.
7. Thornsberry C, Brown NP, Draghi DC, et al. Antimicrobial activity among multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States, 2001–2005. *Postgraduate medicine.* 2008;120:32–38.
8. Torumkuney D, Pertseva T, Bratus E, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):v28–v35.
9. Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;151:1418–1422.
10. Quintiliani R, Cooper B, Briceland L, et al. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Fm. J Med* 1987;82(Suppl 4A):391–394.
11. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. *Clin Drug Invest.* 1996;11(Suppl 2):19.
12. Blondeau JM, Laskowski R, Bjarnason J, et al. Comparative in vitro activity of gatifloxacin, grafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against 4151 Gram-negative and Gram-positive organisms. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14:45–50.
13. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J.* 2008;179:1269–1277.
14. Синопальников АИ. Моксифлоксацин в лечении внебольничной пневмонии у взрослых: что нового. *Медицинский совет.* 2014;(16):36–42.
15. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1746–1754.
16. Fogarty CM, Grossman C, Williams J, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med,* 1999;16:748–763.
17. Peptipretz P, Arvis P, Marel M, et al. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest.* 2001;119:185–195.
18. Torres A, Muir JF, Corris P, et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2003;21:153–143.
19. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared with sequential intravenous and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1746–1754.
20. Katz E, Larsen IS, Fogarty CM, et al. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med.* 2004;27:395–405.
21. Welte T, Petermann W, Schuermann D, et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1697–1705.
22. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:73–81.
23. Blondeau JM, Felingham D. In vitro and in vivo activity of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens. *Clin Drug Invest.* 1999;18:57–78.
24. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, Національна академія медичних наук України, 2019;93 с.