

Оптимальная длительность антибактериальной терапии внебольничных нетяжелых пневмоний у взрослых

По материалам научной школы-семинара «Рациональное использование антибиотиков», 29 ноября, г. Киев

На сегодняшний день, согласно действующему протоколу, при оказании медицинской помощи больным негоспитальной и нозокомиальной (госпитальной) пневмонией у взрослых (приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007) длительность антибактериальной терапии (АБТ) внегоспитальной пневмонии (ВП) должна составлять дополнительно 3-5 дней после нормализации температуры тела, то есть ориентировочно 7-10 дней. Нужно ли сокращать сроки АБТ и какие антибиотики (АБ) использовать, рассказал в своем докладе заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков.

— С момента появления АБ в клинической практике взгляды на необходимую продолжительность АБТ претерпевали значительные изменения. Первые АБ назначали на 1,5-4 дня, ориентируясь только на достигнутый клинический эффект. Но уже в середине 40-х годов прошлого века стало понятным, что лечить пневмонию необходимо дольше. Аргументами в пользу продления АБТ после разрешения симптомов ВП послужили:

- предупреждение возникновения рецидивов;
- профилактика развития антибиотикорезистентности;
- неполное разрешение клинической симптоматики к моменту ожидаемого прекращения приема антибиотиков (сохранение кашля, отклонений в клинических анализах или при рентгенографии органов грудной клетки).

Насколько эти аргументы обоснованы? В работе I.B. Rice (2008) были проанализированы случаи повторных ВП после полного выздоровления. Оказалось, что даже если возбудитель был один и тот же (например, пневмококк), то серотипы отличались от первоначального патогена. Это указывает скорее на реинфекцию, а не на рецидив. Стоит ли продлевать в таком случае курс АБТ?

Как показывают результаты ряда исследований, длительный прием АБ не только не уменьшает, а напротив, повышает риск развития антибиотикорезистентности. Так, АБТ более 5 дней, а также прием β -лактамов АБ в предшествующие 30 дней являются факторами риска фарингеального носительства пневмококков, резистентных к пеницилину (Guillemot D. et al., 1998). Кроме того, продленная терапия удорожает лечение, повышает риск возникновения побочных явлений и снижает приверженность к лечению.

В руководстве Национального института здоровья Великобритании по лечению пневмонии (2014) приведены ориентировочные сроки закономерного регресса симптомов ВП: в течение 1-й недели лечения следует ожидать исчезновение лихорадки, через 4 нед должны значительно уменьшиться боли в грудной клетке и продукция мокроты, через 6 нед — кашель и одышка. Через 3 мес после начала лечения большинство симптомов должно исчезнуть, но утомляемость может все еще сохраняться. Только через 6 мес большинство пациентов возвращаются к норме. Поскольку основной мишенью АБ является инфекционный возбудитель и эти препараты не относятся ни к противовоспалительным, ни к симптоматическим средствам, то сохранение клинических показателей не будет поводом для пролонгации курса АБТ за исключением тех больных, которые имеют признаки клинической нестабильности.

В 2007 году были обновлены американские рекомендации по лечению пневмонии, которые действуют и сегодня. В этом документе впервые появляется предложение американского профессионального сообщества сократить продолжительность АБТ больных ВП до 5 дней при условии, что у пациента отсутствует лихорадка на протяжении 48-72 часов и имеется не более одного признака клинической нестабильности (Mandell L.A. et al., 2007).

Признаки клинической нестабильности, которые указывают на необходимость продления АБТ:

- одышка >24 дыхательных движений/мин;
- тахикардия >100 уд./мин;
- $\text{SaO}_2 <90\%$;
- $\text{PaO}_2 <60$ мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом;
- систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.

Такая рекомендация стала отражением результатов нескольких исследований. Так, метаанализ 15 рандомизированных испытаний ($n=2796$) показал отсутствие преимуществ

длительных (>7 сут) курсов АБТ как в отношении снижения риска смертности, так и в отношении снижения риска клинических неудач (Li J.Z. et al., 2007). В исследовании G. Dimopoulos и соавт. (2008), в котором сравнивали эффективность кратких и продленных курсов монотерапии ВП одним и тем же АБ у детей и взрослых, также не было установлено преимуществ продленных курсов АБТ. По-видимому, краткие (не более 7 дней) курсы АБТ у взрослых больных с нетяжелой ВП столь же эффективны, что и более продолжительные. Вместе с тем эксперты Британского торакального общества рекомендуют проводить АБТ в течение 7 дней у больных с неосложненной нетяжелой ВП (Lim W.S. et al., 2009). Но при этом длительность АБТ должна составлять ≤ 8 дней у пациентов, ответивших на лечение, в соответствии с критериями клинической стабильности (Woodhead M., 2011).

Каким образом может быть сокращена продолжительность АБТ с сохранением эффективности? Одна из таких возможностей — использование АБ с длительным периодом полувыведения. Таким АБ является азитромицин. Основным массив международных исследований с применением азитромицина был выполнен в 90-е годы. Интерес представляет метаанализ 18 рандомизированных испытаний ($n=1664$), в который были включены сравнительные исследования азитромицина с β -лактамами и макролидами. Результаты метаанализа показывают, что азитромицин превосходил другие макролиды (отношение шансов (ОШ) 0,60; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36-1,00) и β -лактамы (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,29-1,76) в отношении снижения риска клинических неудач (Contopoulos-Ioannidis D. G. et al., 2001).

Сегодня для азитромицина утверждены 3- и 5-дневные курсы лечения. Одним из высокоэффективных препаратов азитромицина на украинском рынке является Азимед® производства ПАО «Киевмедпрепарат» (корпорация «Артериум»). Этот препарат в виде капсул или таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может быть рекомендован взрослым:

- внутрь по 0,5 г 1 р/сут на протяжении 3 дней;
- внутрь по 0,5 г 1 р/сут в 1-й день терапии, затем 0,25 г 1 р/сут со 2-го по 5-й день лечения. Для детей рекомендовано применять Азимед® в виде порошка для оральной суспензии.

Сокращение сроков АБТ возможно не только с применением АБ с длительным периодом полувыведения. В исследовании L.M. Dunbar и соавт. (2003) сравнивали применение высокодозовых кратких курсов левофлоксацина со стандартным курсом у больных с ВП ($n=528$). Левофлоксацин назначали по 750 мг 1 р/сут на 5 дней или по 500 мг 1 р/сут на 7 дней. Нормализации температуры тела ($p=0,001$) и исчезновения гнойной мокроты ($p=0,01$) на 3-й день терапии достигало большее число пациентов, принимавших высокодозовую АБТ. При этом переносимость лечения в обеих группах была сопоставима: статистически достоверная разница между группами была только в отношении головной боли, которая встречалась у 0,5% пациентов с высокодозовой терапией, и 0,1% в группе стандартной терапии ($p<0,05$).

Одним из представителей левофлоксацина на украинском рынке является препарат Флюксим® (корпорация «Артериум»). Флюксим® выпускается ПАО «Киевмедпрепарат» в форме таблеток, покрытых оболочкой, с дозировкой левофлоксацина 500 мг (по 5 и 10 таблеток в упаковке), а также ПАО «Галичфарм» в форме раствора для инфузий во флаконах по 100 мл (500 мг левофлоксацина).



И.Г. Березняков

Может ли парентеральное введение АБ быть полезным в сокращении продолжительности лечения? Метаанализ T.K. Marras (2004), включивший 7 рандомизированных исследований ($n=1366$), показал, что парентеральное введение АБ не имеет никаких преимуществ перед пероральным ни в отношении клинической эффективности, ни по влиянию на уровень смертности. Что касается продолжительности АБТ, в работе P. Leophante, P. Choutet и соавт. (2002) не было выявлено разницы в эффективности коротких (5 дней) и продолжительных (10 дней) курсов парентерального введения цефтриаксона. Другими словами, парентеральное введение АБ при ВП в амбулаторных условиях не имеет доказанных преимуществ перед пероральным. Назначение комбинации антибиотиков (например, β -лактама с макролидом) также не следует рассматривать в качестве обоснования сокращения продолжительности АБТ у больных ВП. Нет доказательств, что комбинация антибиотиков может сократить сроки АБТ.

Парентеральное введение АБ оправдано:

- в случаях невозможности приема препарата внутрь (неукротимая рвота, нарушение всасывания и т. д.);
- при настоянии пациента;
- при отказе или невозможности госпитализации.

В работе R. el Moussaoui и соавт. (2006) приняли участие 186 больных с ВП (классы I-IV по шкале PSI) в возрасте ≥ 18 лет. Всем пациентам назначали амоксициллин в/в на 3 дня, затем у больных с улучшением и температурой тела менее 38°C проводили рандомизацию на 2 группы: амоксициллин внутрь по 750 мг 3 р/сут 5 дней или плацебо 5 дней. Необходимо отметить, что более 20% участников через 3 суток терапии не соответствовали критериям для рандомизации — сохранялась фебрильная лихорадка или плохое самочувствие. Среди тех, кто был рандомизирован на прием АБ или плацебо, клиническая эффективность на 10-й и 28-й дни была сопоставимой, длительный курс АБТ не имел преимуществ. Как видно, ограниченные клинические данные свидетельствуют об эффективности 3-дневной парентеральной АБТ аминопенициллинами у больных группы низкого и среднего риска (не выше IV класса по шкале PSI). Критерии достаточности 3-дневной парентеральной АБТ четко не определены, но обязательно включают в себя снижение температуры тела ниже фебрильной и улучшение других симптомов ВП. При этом практически каждому пятому больному ВП после 3-дневной парентеральной АБТ потребуются продолжение введения АБ (внутри или парентерально).

Успешную терапию нетяжелой ВП 5-дневным курсом АБ в своем исследовании провели также A. Uranga и соавт. (2016). Ученые отмечают, что АБТ в течение 5 дней была даже более эффективна у пациентов высокого риска (IV-V классы PSI), чем АБТ в течение 10 дней.

Таким образом, в случае удовлетворительного ответа на лечение в первые 72 часа длительность АБТ больных нетяжелой ВП составляет 5 дней. Критерии удовлетворительного ответа на стартовую АБТ, по-видимому, будут уточняться, но в настоящее время в качестве основного признака может использоваться снижение температуры тела меньше $37,8^\circ\text{C}$ к исходу третьих суток лечения при наличии не более чем одного, связанного с ВП, признака клинической нестабильности (указаны выше). Более длительная АБТ может потребоваться пациентам с плохим ответом на лечение, с ВП стафилококковой этиологии с бактериемией, с осложненной (эмпиема, абсцесс) или легионеллезной ВП (Hayashi Y., Paterson D.L. 2011). Универсального по продолжительности курса АБТ не существует. В каждом конкретном случае срок АБТ будет определяться исходной тяжестью заболевания, состоянием иммунитета, наличием сопутствующих заболеваний и/или осложнений, периодом достижения клинического эффекта, выбором АБ.

Подготовила Мария Марчук