

Защищенные аминопенициллины в лечении внебольничной пневмонии

Кдиагностике и лечению заболеваний органов дыхания было приковано внимание врачей **Еще во времена древности. Гиппократ описал симптомы и синдромы легочной патологии. Во время обследования больных известный античный врач проводил тщательный осмотр, выслушивал грудную полость. Он описал мелкопузырчатые хрипы, сравнив их со звуками, возникающими при кипении уксуса, а также шум трения плевры, схожий со скрипом кожного ремешка. В трудах ученого упоминаются характерные изменения ногтей в виде часовых стекол при наличии тяжелых заболеваний легких. В трудах Гиппократа впервые встречается термин «пневмония».**

По современным представлениям, пневмония — это острое полиэтиологическое очаговое инфекционно-воспалительное заболевание легких с вовлечением в патологический процесс респираторных отделов с обязательным наличием внутриальвеолярного воспалительного экссудата.

Заболеваемость пневмонией составляет 3,9-4,7 случая на 1000 населения (Ю.И. Фещенко, 2002). Смертность по причине пневмонии среди взрослого населения находится в пределах 6,9-12,7 на 100 тыс. населения. В США пневмонией ежегодно заболевают 2-4 млн взрослых, у 40-70 тыс. из которых заболевание заканчивается смертельным исходом.

Этиология внебольничной пневмонии

Пневмонию вызывают различные возбудители, чаще всего бактерии, реже — вирусы, грибы, простейшие, хламидии, риккетсии. Этиология пневмоний в значительной мере определяется их эпидемиологической характеристикой.

Возбудителями внебольничной пневмонии (ВП) могут быть *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus pyogenus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces albus*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Citomegalovirus*.

Классификация пневмонии: современные аспекты

В соответствии с МКБ-10 (1992) из рубрики «Пневмония» исключены воспалительные заболевания легких неинфекционной природы, в частности, обусловленные физическими (радиационный пневмонит), химическими («бензиновая» пневмония) факторами; аллергического или сосудистого генеза (эозинофильная пневмония, пневмонит).

Классификация пневмонии была принята на II съезде фтизиатров и пульмонологов Украины в 1998 г. (Приказ МЗ Украины от 1999 г. № 311) и сегодня представлена следующим образом:

I. В зависимости от особенностей инфицирования:

- ВП.
- Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония (в том числе вентилятор-ассоциированная пневмония у больных, которым проводят искусственную вентиляцию легких).
- Аспирационная пневмония.
- Пневмония у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуноагрессия).

II. Категории ВП:

- 1-я категория — пневмония у больных в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии;
- 2-я категория — пневмония у больных с сопутствующей патологией или

в возрасте 60 лет и старше при возможности амбулаторного лечения;

- 3-я категория — пневмония, которая требует госпитализации, но без проведения интенсивной терапии;
- 4-я категория — тяжелая пневмония, при которой необходимо проведение интенсивной терапии в стационаре.

III. Внутрибольничная пневмония:

1-я группа (А) — больные без факторов риска с пневмонией легкой или средней степени тяжести, которая возникла в какие-либо сроки госпитализации, либо пациенты с тяжелой пневмонией с ранним развитием (до 5 дней госпитализации);

2-я группа (Б) — больные со специфическими факторами риска с пневмонией легкой и средней степени тяжести, которая возникла в какие-либо сроки госпитализации, либо пациенты с тяжелой пневмонией с ранним развитием (до 5 дней госпитализации);

3-я группа (В) — больные с пневмонией тяжелой степени при наличии факторов риска или с пневмонией, возникшей в поздние сроки (более 5 дней от момента госпитализации).

ВП — это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, то есть вне стационара, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации,

или развившееся у пациента, не находившегося в лечебных учреждениях/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥14 сут, сопровождающееся симптомами воспаления нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инfiltrативных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Микробиологическое исследование: место в диагностическом процессе

Ключевым для правильного выбора тактики лечения пневмонии является микробиологическое исследование мокроты, которое проводят с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам. С целью идентификации возбудителей исследуют мокроту, бронхиальные смывы и трахеобронхиальный аспират. Мокроту исследуют утром, не позже чем через час после ее откашливания; обрабатывают по методу Мульдера: комочек мокроты промывают в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида в трех чашках Петри по 1 мин в каждой для смывания микроорганизмов, которые попали в исследуемый материал с верхних дыхательных путей

или полости рта. Как правило, исследуют три образца материала. Одновременно с посевом делают мазки для микроскопического исследования.

Определяют также количество микроорганизмов в 1 мл мокроты. Этиологическое значение имеют микроорганизмы, высеваемые с дыхательных путей в высоких концентрациях (10⁶-10⁸); показатель 10⁴-10⁶ позволяет заподозрить этиологическое значение микроорганизма (либо их ассоциации) в развитии пневмонии; показатель <10³ характеризует сопутствующую микрофлору.

Тактика лечения больных ВП: мнение международных экспертов и украинских специалистов

При проведении стандартной эмпирической терапии рекомендуют учитывать категорию ВП у пациентов без тяжелых нарушений иммунной системы, которую определяют по 4 показателям — возрасту больного, степени тяжести заболевания, потребности в госпитализации и наличии сопутствующей патологии.

Существуют различия относительно проведения эмпирической антибактериальной терапии у больных ВП. В руководстве Европейского респираторного общества для лечения пациентов с пневмонией нетяжелого течения в качестве препаратов выбора рекомендуется применять β-лактамы. В нашей стране оказание помощи больным ВП регламентируется приказом Министерства здравоохранения от 28.10.2003 г. № 499; в настоящее время подготовлен проект нового приказа. В 1-й группе пациентов в качестве препарата выбора рекомендуются амоксициллин или макролид перорально; во 2-й — амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил перорально; в 3-й — защищенный аминопенициллин+макролид или цефалоспорины II-III поколения+макролид внутривенно или внутримышечно; в 4-й группе — защищенный аминопенициллин+макролид или цефалоспорины III-IV поколения+макролид внутривенно.

Антибактериальная терапия больных ВП (Ю.И. Фещенко, Я.А. Дзюблик, 2006)

1-я группа: препарат выбора — амоксициллин или макролид перорально, альтернативный препарат — фторхинолон II-IV поколения перорально.

2-я группа: препарат выбора — амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил перорально, альтернативный — перорально макролид или фторхинолон III-IV поколения, или цефтриаксон (при невозможности перорального приема других препаратов).

3-я группа: парентерально защищенные аминопенициллины+макролид или цефалоспорины II-III поколения+макролид. Внутривенное применение: фторхинолон III-IV поколения.

4-я группа: внутривенно защищенный аминопенициллин+макролид или цефалоспорины III поколения+макролид; альтернатива — внутривенно фторхинолон III-IV поколения+β-лактамы. При подозрении на инфицирование *P. aeruginosa*: внутривенно цефалоспорины III-IV поколения+аминогликозид+ципрофлоксацин (левофлоксацин) либо внутривенно цефалоспорины III-IV поколения+аминогликозид+макролид.

Продолжение на стр. 76.

Рекомендации Американского торакального общества относительно стандартизации лечения больных ВП		
Группа пациентов	Возбудитель	Рекомендации
1. Больные в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i>	Макролиды: азитромицин, кларитромицин, спирамицин, рокситромицин. Тетрациклины: доксициклин
	<i>M. pneumoniae</i>	
	Респираторные вирусы	
	<i>C. pneumoniae</i>	
	<i>H. influenzae</i>	
	<i>L. pneumoniae</i>	
	<i>S. aureus</i>	
	Эндемический гриб	
2. Больные в возрасте 60 лет и старше с сопутствующей патологией при возможности амбулаторного лечения (смертность ≤5%)	<i>S. pneumoniae</i>	Макролиды+цефалоспорины II-IV поколения. Триметоприм/сульфаметоксазол. β-Лактамные антибиотики, в т. ч. имипенем+циластатин, амоксициллин/клавуланат
	Респираторные вирусы	
	<i>H. influenzae</i>	
	Грамотрицательные аэробы	
	<i>S. aureus</i>	
	<i>M. catarrhalis</i>	
	<i>L. pneumoniae</i>	
3. Больные старше 60 лет. Необходима госпитализация, но без проведения интенсивной терапии (смертность 5-25%)	<i>S. pneumoniae</i>	Макролиды+цефалоспорины II-IV поколения. β-Лактамные антибиотики, в т. ч. имипенем+циластатин, левофлоксацин
	<i>H. influenzae</i>	
	Полимикробные агенты	
	Грамотрицательные аэробы	
	<i>L. pneumoniae</i>	
	Респираторные вирусы	
	<i>S. aureus</i>	
	<i>M. pneumoniae</i>	
4. Больные с тяжелым течением ВП, требующим проведения интенсивной терапии (смертность до 50%)	<i>S. pneumoniae</i>	Макролиды+цефалоспорины II-IV поколения. Фторхинолоны (пемфоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин). Аминогликозиды
	<i>L. pneumoniae</i>	
	Грамотрицательные аэробы	
	<i>M. pneumoniae</i>	
	Респираторные вирусы	
	Эндемический гриб	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

Защищенные аминопенициллины в лечении внебольничной пневмонии

Продолжение. Начало на стр. 75.

Ошибки при проведении антибактериальной терапии ВП: как их избежать?

В некоторых ситуациях выбор препарата для лечения ВП определяется не просто путем механического следования имеющимся алгоритмам и руководствам, а стратегические и тактические ошибки, возникающие при этом, являются следствием стертой клинической картины, трудностей диагностики и неправильно выбранного метода лечения.

Наиболее распространенной ошибкой является неправильный выбор антибиотика по причине ошибочной интерпретации данных диагностических исследований относительно этиологии ВП либо назначение препарата, спектр активности которого не охватывает возбудителей ВП у данной категории больных.

С целью избежания развития резистентности к применяемым препаратам следует назначать ингибиторзащищенные пенициллины, особенно детям до 7 лет, пациентам пожилого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и имеющими в анамнезе несколько курсов антибиотикотерапии; также обосновано применение этих препаратов у пациентов с высокой вероятностью ВП стафилококковой этиологии (после перенесенного гриппа, на фоне хронической алкогольной интоксикации).

При неэффективности терапии β-лактамами следует предположить атипичную природу ВП и добавить в схему лечения препараты, спектр активности которых охватывает атипичные микроорганизмы (например, макролиды или респираторные фторхинолоны).

Очень важно выбрать адекватную дозировку и путь введения препарата, а также длительность антибиотикотерапии.

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 3–4 дней; при тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибиотикотерапии; в случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о хламидийной или микоплазменной этиологии ВП — 14-дневный курс; при ВП стафилококковой природы, легионеллезной пневмонии или ВП, вызванной энтеробактериями, — от 14 до 21 дня.

Защищенные пенициллины: особенности, эффекты, преимущества

Создание β-лактамов антибиотиков, в частности пенициллинов, обладающих устойчивостью к разрушающему действию фермента β-лактамазы, стало важной вехой в развитии и оптимизации антибиотикотерапии, в том числе и при ВП, поскольку позволило решить проблему резистентности к этим препаратам микроорганизмов, продуцирующих данный фермент.

В качестве ингибиторов β-лактамаз применяются клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Спектр активности ингибиторзащищенных β-лактамов соответствует таковому содержащегося в составе препарата амоксициллина, однако уровень резистентности к ним отличается. Применение клавулановой кислоты совместно с амоксициллином увеличивает степень его активности в отношении респираторных патогенов, в том числе *S. pneumoniae*, благодаря соединению с пенициллинсвязывающими белками.

Открытие у клавулановой кислоты мощного ингибирующего эффекта в отношении β-лактамаз было сделано еще в 1976 г. Именно эту дату можно считать началом эры β-лактамов антибиотиков.

Клавулановая кислота является продуктом метаболизма гриба *Streptomyces clavuligerus*. Она ингибирует лактамазы типов II, III, IV, V по Richmond-Sykes, но не ингибирует β-лактамазы типа I, которые продуцируются *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae* и *Proteus vulgaris* — частыми возбудителями внутрибольничной инфекции. По своим химическим и физическим свойствам клавулановая кислота совместима с амоксициллином, стабильна в водном растворе, имеет более выраженный по сравнению с амоксициллином аффинитет к ферменту.

В 80-е гг. специалистами завода Lek (в настоящее время — структурное подразделение компании Sandoz) была разработана особая технология синтеза клавулановой кислоты. На украинском фармацевтическом рынке препарат амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, появился в 1996 г.

Преимуществами амоксициллина/клавуланата являются более широкий спектр действия по сравнению с амоксициллином и пероральными цефалоспоридами (активен против штаммов, продуцирующих β-лактамазы, — *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *Bacteroides* spp.), высокая эффективность, низкий риск развития побочных эффектов, отсутствие влияния приема пищи на всасывание препарата, хорошее проникновение в жидкости и физиологические среды организма, быстрое всасывание при пероральном приеме, возможность применения во всех возрастных группах.

Амоксициллин Квиктаб — удобен, эффективен, безопасен

Достижение эффективности лечения зависит не только от активности действующего вещества выбранного лекарственного средства, но и от ряда других факторов — возраста пациента, его индивидуальной чувствительности, наличия сопутствующей патологии, заболеваний почек или печени, правильной дозировки и кратности приема, а также выбора оптимальной лекарственной формы препарата и пути его введения.

По данным статистики, при приеме таблетированных форм препаратов почти у 50% пациентов возникают определенные трудности, обусловленные физическими причинами (неспособность проглотить таблетку из-за обструкции дыхательных путей или функциональных нарушений нервно-мышечного аппарата, контролирующего акт глотания; наличие заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем; изменения вследствие онкологического процесса; неврологические нарушения, последствия перенесенного инсульта и др.), а также психическими заболеваниями (умственная отсталость, деменция). В ряде случаев «пусковым фактором» снижения комплайенса и отказа от приема таблетированных средств являются психологические моменты, неудовлетворенность формой, цветом, размером таблетки, что особенно характерно для людей пожилого возраста. Прежде всего во время общения с пациентом врач должен оценить у него степень риска возникновения проблем с глотанием, на возможное появление которых в дальнейшем указывают присутствие болезненных ощущений при жевании и глотании, ксеростомия, кашель непосредственно до, во время и после глотания, ощущение «комка» в горле, изменение голоса, явления регургитации пищи, жалобы на значительную потерю веса без видимых причин.

Согласно результатам исследования UK Study by Community Pharmacists, неудобства при приеме таблеток испытывали

60% из 792 опрошенных пациентов старше 60 лет; почти столько же больных для устранения этих неудобств дробили и измельчали таблетки либо открывали капсулы. По данным австралийского исследования Aged Care, в медицинских учреждениях для пожилых пациентов частота дробления таблетированных форм составляла от 2 до 46%, при этом наблюдались случаи одновременного дробления лекарственных форм различных препаратов, которые необходимо было принять за один раз. Результаты исследования Queensland Research показали, что 75% пациентов измельчали таблетки, 17% — открывали капсулы, 70% — после измельчения смешивали несколько препаратов.

Очень часто для улучшения вкуса таблетированных препаратов пациенты употребляют их вместе с медом, джемом, фруктами, добавляют в пищу.

Доказано, что измельченные и подробленные таблетки и капсулы не пригодны для применения; при их механическом повреждении не только теряются ожидаемые фармакотерапевтические свойства, но и появляются новые эффекты, повышается токсичность, снижается эффективность проводимого лечения и биодоступность, ухудшается профиль безопасности препарата. При совместном применении нескольких измельченных препаратов риск развития нежелательных явлений возрастает в несколько раз, а комбинация становится «бомбой замедленного действия» с абсолютно непрогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Нарушение целостности оболочки, защищающей препарат от воздействия солнечной лучей, температуры и других экзогенных влияний, а в некоторых случаях контролирующей скорость высвобождения препаратов, доставку их в определенные отделы желудочно-кишечного тракта и защищающей от воздействия агрессивной желудочной среды, приводит к изменению абсорбционных характеристик лекарственных средств, слишком быстрому их высвобождению и всасыванию, что особенно опасно для препаратов с узким терапевтическим профилем и коррелирует с повышением риска побочных эффектов. Это требует постоянного контроля приема лекарственных средств и поиска альтернативных лекарственных форм.

Альтернативными таблетированным являются жевательные, сублингвальные, трансдермальные, ректальные, интраназальные и инъекционные формы лекарственных средств. Оптимальным выбором для лечения пациентов с ВП, применение таблетированных форм антибиотиков у которых по каким-либо причинам невозможно, является амоксициллин/клавуланат в форме диспергированных (растворимых) таблеток (Амоксиклав Квиктаб, Sandoz).

Компания Sandoz — единственная в Украине — представляет амоксициллин/клавуланат в форме диспергированных таблеток, содержащих амоксициллин и клавулановую кислоту в дозе 875/125 мг соответственно. Появление этого инновационного препарата позволило не только расширить линейку антибактериальных препаратов, но и оптимизировать лечение больных ВП, индивидуализировать его, уменьшить вероятность возникновения осложнений и повысить эффективность проводимой терапии. По запатентованной заводом Lek технологии производятся таблетки, обладающие одинаковыми фармакокинетическими эффектами как при приеме внутрь, так и при предварительном диспергировании таблетки в воде.

Диспергированные таблетки Амоксиклав Квиктаб характеризуются более быстрым по сравнению с обычными таблетированными формами всасыванием и большой зоной абсорбции, что обеспечивает равномерное нарастание концентрации лекарственных веществ в крови; минимальным воздействием на слизистую оболочку ЖКТ; простотой и удобством в использовании (для получения суспензии достаточно просто растворить таблетку в 1/2 воды и тщательно смешать); возможностью применения у пациентов при наличии проблем с глотанием как физического, так и психического генеза. Полученная суспензия имеет оптимальный для препарата состав со сбалансированным соотношением кислот и щелочей; обладает приятным вкусом; за счет увеличения приема жидкости предупреждает развитие acidоза.

Результаты исследований биоэквивалентности препарата Амоксиклав Квиктаб (Sandoz) показали, что по этому параметру инновационный препарат не уступает оригинальному: концентрация клавулановой кислоты в сыворотке была подвержена меньшим индивидуальным колебаниям (отклонение от средних значений у тестируемого препарата $AUC \pm 0,22$) по сравнению с референтным ($AUC \pm 0,32$), что сводит к минимуму вероятность развития побочных эффектов и обеспечивает прогнозируемое терапевтическое действие. Высокие концентрации амоксициллина/клавуланата определяются не только в плазме крови, но и в мокроте, бронхиальном секрете, ткани легкого, плевральной жидкости.

Высокоэффективной является ступенчатая терапия с применением амоксициллина/клавуланата: переход с парентерального пути введения на пероральный (Амоксиклав Квиктаб) при условии стабилизации состояния больного и улучшения течения заболевания. Средняя продолжительность парентерального приема антибиотика составляет 2–3 дня, перорального — 5–7 дней. Преимуществами применения ступенчатой терапии по сравнению с парентеральной являются удобство использования, снижение финансовых затрат на лечение, улучшение психологического настроения больных по причине уменьшения количества инъекций.

Проведение монотерапии амоксициллином/клавуланатом целесообразно при ВП легкой степени тяжести; при ВП среднетяжелого и тяжелого течения оправдано назначение комбинации этого препарата с макролидами. Применение амоксициллина/клавуланата с макролидами при ВП тяжелого течения рекомендовано экспертами Американского торакального общества, Американского общества инфекционных болезней, Центра по контролю и профилактике заболеваний США, Канадского общества инфекционных болезней/торакального общества, Британского торакального общества, экспертами других европейских стран, российскими специалистами.

Следует отметить, что проведение ступенчатой терапии возможно только при нормализации температуры тела пациента ($<37,5^{\circ}\text{C}$), уменьшении явлений одышки и положительной динамике других симптомов заболевания, отсутствии нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте. При парентеральном применении антибиотиков, не имеющих пероральных аналогов (цефотаксим, цефтриаксон), рекомендуется переход на пероральный прием близкого по антимикробному спектру амоксициллина/клавуланата.

Подготовила **Ольга Радучич**