

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.Г. Заїка, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; Н.С. Скічко, Вінницька міська поліклініка № 2; С.В. Косенко, комунальний заклад «Міська поліклініка № 1», м. Вінниця

# Ступінчаста антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній: досвід використання цефподоксиму проксетилу



І.Г. Палій

**Позалікарняні пневмонії (ПП) належать до найчастіших інфекцій дихальних шляхів. Незважаючи на наявність на фармацевтичному ринку значної кількості антибактеріальних засобів, у лікуванні ПП нерідко виникають певні труднощі, а результати часто виявляються незадовільними.**

Найчастішими збудниками ПП є пневмококи й гемофільна паличка. Останнім часом зросла роль грамнегативних бактерій і стафілококів, особливо у хворих із супутніми хронічними патологіями. Епідеміологічні дані свідчать про стабільне підвищення частоти пневмоній, спричинених мікоплазмами та хламідіями. Це пояснюється збільшенням міграції населення, зміною звичних місць відпочинку (значно зросла кількість осіб, які відвідують південні країни) і, відповідно, зростанням епідеміологічних контактів, багатогодинними перельотами тощо. У почастішанні випадків легеневого хламідіозу, ймовірно, має значення велика кількість міських птахів, інфікованих хламідіями.

Серед методів лікування пневмонії провідне місце належить антибіотикотерапії. Однак на тлі зростання кількості антибактеріальних препаратів вона все більшою мірою стає мистецтвом, що полягає в умінні точно вибрати необхідний препарат, у кожній клінічній ситуації визначити оптимальні шляхи його введення, досягти ефекту і вчасно припинити лікування після одержання необхідної динаміки.

Складність лікування пневмонії значною мірою пов'язана зі збільшенням резистентності збудників до антибіотиків: *S. pneumoniae* — до бензилпеніциліну, *H. influenzae* і *Enterobacteriaceae* — до амінопеніцилінів і цефалоспоринов I покоління.

Особливе значення в умовах ринкової економіки набувають фармакоекономічні підходи для розробки раціональних схем терапії хворих. Актуальність вивчення ефективності різних схем лікування зумовлена значними витратами на антибактеріальні препарати, вартістю витратних матеріалів (одноразові шприци, голки, системи для внутрішньовенних вливань, стерильні розчини). За кордоном до вартості лікування додають і вартість консультацій. У зв'язку з цим у багатьох країнах останнім часом широко застосовують ступінчасту антибактеріальну терапію.

Ступінчаста терапія — двохетапне застосування антибактеріальних препаратів, що передбачає перехід із парентерального на пероральний (як правило, пероральний) шлях введення в найбільш короткі терміни з урахуванням клінічного стану пацієнта. Застосування ступінчастої терапії має очевидні переваги для хворого, лікаря та лікувального закладу: скорочення тривалості госпітального періоду та перехід на лікування в психологічно комфортніших домашніх умовах; мінімізація ризику нозокоміальних інфекцій; зниження витрат, пов'язаних із меншою вартістю пероральних антибіотиків; відмова від додаткових витрат на введення лікарського засобу в парентеральній формі тощо. Збереження високої якості медичної допомоги в разі проведення двохетапного лікування відповідає сучасним рекомендаціям із ведення хворих на ПП, які справедливо підкреслюють, що надання високоефективної та високоякісної медичної допомоги має здійснюватися найбільш економічним шляхом. Так, використання ступінчастої терапії дає можливість знизити загальну вартість лікування на 30–60%, що особливо важливо для малозабезпечених верств населення.

Клінічна ефективність ступінчастої терапії під час лікування ПП була доведена низкою досліджень. Наприкінці 1970-х рр. Т. Tetzlaff і

співавт. (1978), С. Prober, А. Yaeger (1979) у своїх роботах показали клінічну ефективність ступінчастого підходу під час лікування остеомієліту та інфекційного артрити з використанням різних парентеральних та пероральних β-лактамних антибіотиків.

Ступінчаста антибактеріальна терапія пневмонії вперше була проведена в 1985 р. F. Shann і співавт., які під час лікування дітей Папуа — Нової Гвінеї використовували тактику послідовного призначення хлорамфеніколу в парентеральній, а потім у пероральній формах. Однак лише через два роки R. Quintiliani і співавт. (1987) науково обґрунтували цей новий підхід до застосування антибактеріальних препаратів.

Сьогодні до переліку інфекційних захворювань, при яких проведені контрольовані клінічні випробування і нагромаджено значний досвід ступінчастої терапії, включено пневмонію, інфекції уrogenітального тракту, септицемію, інфекції шкіри та м'яких тканин, остеомієліт, інтраабдомінальні інфекції.

У США ступінчаста терапія схвалена FDA (Food and Drug Administration) та викладена у загальних рекомендаціях з проведення клінічних випробувань.

Таким чином, застосування поетапної антибіотикотерапії в лікуванні інфекційної патології рекомендується протягом більш ніж двадцяти років. Однак, незважаючи на очевидні переваги цього методу, через різні причини (відсутність пероральних антибіотиків або сумнів у їх ефективності, стереотипи, що склалися і т. д.) він не завжди застосовується на практиці. За даними R. Quintiliani і співавт. (1991), 75% госпіталізованих пацієнтів з різними інфекціями могли бути переведені з парентерального на пероральний шлях введення антибактеріальних препаратів.

Важливим фактором у разі застосування ступінчастої терапії є термін переведення пацієнта на пероральний шлях введення антибіотика, який визначають залежно від стадії інфекційного процесу. R. Quintiliani і співавт. (1987) виділяють три стадії інфекційного процесу в пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні.

- I стадія триває 2–3 дні й характеризується нестабільною клінічною картиною. Збудник і його чутливість до антибіотиків, як правило, не відомі. Антибактеріальна терапія має емпіричний характер, найчастіше призначають препарат широкого спектра дії.

- На II стадії клінічна картина стабілізується або поліпшується, збудник і його чутливість можуть бути встановлені, що дозволяє провести корекцію терапії.

- На III стадії (приблизно через 7 днів від початку захворювання) настає одужання, і антибактеріальна терапія може бути завершена.

Оптимальним періодом для переведення пацієнта на пероральну терапію є II стадія інфекційного процесу.

Виділяють клінічні, мікробіологічні та фармакологічні критерії переведення пацієнта на другий етап ступінчастої терапії.

**Основні (клінічні) критерії:**

- температура тіла <38°C протягом 24–48 год;

- тенденція до нормалізації клінічного аналізу крові, С-реактивного білка;

- поліпшення/стабілізація клінічної картини;
- можливість перорального приймання їжі й рідини;
- відсутність порушення всмоктування у шлунково-кишковому тракті;
- низька ймовірність лікарських взаємодій.

**Додаткові:**

- **мікробіологічні:**
  - виділений збудник;
  - відома чутливість збудника до антибіотиків;
  - застосовується моно- чи комбінована антибіотикотерапія;
- **фармакологічні:**
  - наявність відповідного антибіотика;
  - достатня біодоступність препарату;
  - спектр активності антибактеріального засобу.

Вибір оптимального антибіотика для ступінчастої терапії не є простим завданням. Р. Jewesson (1996) наводить характеристики ідеального перорального антибіотика для другого етапу ступінчастої терапії:

- пероральний антибіотик такий самий, як і парентеральний;
- доведена клінічна ефективність під час лікування даного захворювання;
- наявність різних пероральних форм (таблетки, розчини тощо);
- висока біодоступність;
- відсутність лікарських взаємодій на рівні всмоктування;
- хороша переносимість у разі перорального приймання;
- значний інтервал між прийманням кожної наступної дози;
- низька вартість.

Залежно від характеристик перорального антибіотика виділяють 4 варіанти ступінчастої терапії (Р. Jewesson, 1996):

- парентерально і перорально призначають однаковий препарат; пероральний антибіотик має хорошу біодоступність;
- парентерально і перорально призначають однаковий антибіотик; пероральний препарат має низьку біодоступність;
- парентерально і перорально призначають різні антибіотики; пероральний препарат має хорошу біодоступність;
- парентерально і перорально призначають різні антибіотики; пероральний препарат має низьку біодоступність.

З теоретичної точки зору ідеальним є перший варіант — це класична ступінчаста терапія. Однак на практиці найчастіше використовують третій варіант, оскільки не всі парентеральні антибіотики мають пероральні форми. Перехід на пероральний шлях введення препарату іншої групи отримав назву послідовної ступінчастої терапії.

**Матеріали та методи**

Нами проведено проспективне рандомізоване відкрите клінічне дослідження ефективності цефподоксиму проксетилу (Цефодоксу, Pharma International, Йорданія) — напівсинтетичного цефалоспоринов III покоління для перорального застосування — у хворих на ПП. Дослідження проводили відповідно до затвердженого протоколу і з дотриманням етичних правил.

**Критерії включення хворих у дослідження:**

- вік пацієнтів <80 років;
- наявність підтвердженого діагнозу ПП;

- вогнище інфільтрації на рентгенограмі легень;

- наявність не менше двох із таких ознак, як раптова лихоманка, кашель із виділенням мокротиння, фізикальні ознаки (перкуторна тупість, наявність дрібнопухирчастих хрипів або крепітації, локальне бронхіальне дихання), лейкоцитоз >10<sup>9</sup>/л або паличкоядерний зсув >10%;

- кількість балів за шкалою CURB <3;
- відсутність протипоказань до призначення Цефодоксу;

- погодження хворого на участь у дослідженні.

**Критерії виключення з дослідження:**

- лікарняна пневмонія;
- важкий перебіг ПП;
- кількість балів за шкалою CURB ≥3;
- наявність супутньої бронхолегеневої патології, яка, ймовірно, може ускладнити клініко-лабораторну оцінку динаміки стану хворого (наприклад, бронхіальна астма, ХОХЛ, бронхоектатична хвороба, легенева серце);

- наявність важкої патології серця (гострий коронарний синдром, хронічна серцева недостатність у стадії декомпенсації), нирок, печінки, цукрового діабету в стадії декомпенсації, злоякісних новоутворень, захворювань щитоподібної залози;
- вагітність і лактація;
- зловживання алкоголем.

У дослідженні взяли участь 30 хворих на ПП (15 жінок і 15 чоловіків) із рентгенологічно підтвердженим діагнозом. Середній вік пацієнтів становив 43,4±2,3 року (від 20 до 70 років), причому 26 (86,7%) обстежених були працездатного віку (рис. 1).

За локалізацією інфільтрату в легенях у 15 (50%) обстежених процес був правобічний, в інших 15 (50%) — лівобічним. У 6 (19,8%) учасників була виявлена супутня патологія в стадії компенсації, що не завадило проведенню оцінки динаміки лікування (табл.).

Крім рентгенологічного дослідження органів грудної клітки та бактеріологічного дослідження мокротиння з метою виявлення збудника, пацієнтам призначали загальний аналіз крові з формулою, визначення загального білірубину та його фракцій, АЛТ, АСТ, сечовини та креатиніну, ЕКГ.

Після рентгенологічного підтвердження діагнозу ПП хворим призначали ступінчасту терапію за такою схемою: I — цефтріаксон 1,0 г × 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 3 днів. II — після завершення лікування цефтріаксоном пацієнтів переводили на прийом перорального Цефодоксу в дозі 0,2 г × 2 рази на добу протягом 5 днів.

Контроль ефективності лікування хворих здійснювали на 2, 3-му та 4-му візитах від моменту встановлення діагнозу і початку фармакотерапії, під час яких вивчалась динаміка температури тіла, кашлю (частота та наявність мокротиння), інтоксикаційного синдрому, фізикальних ознак ПП. Крім того, враховували рівень артеріального тиску, побічні ефекти фармакотерапії та думку пацієнта щодо ефективності його лікування.

На 2-му візиті (3-тя доба лікування) у пацієнтів із ПП проводили оцінку клінічної симптоматики, відміняли внутрішньом'язовий цефтріаксон і призначали пероральний Цефодокс згідно з дизайном дослідження.

Таблиця. Характеристика учасників дослідження (n=30)	
Показники	Кількість хворих, n (%)
Стать: ч/ж	15 (50%)/15 (50%)
Локалізація пневмонії	
– правобічна	15 (50%)
– лівобічна	15 (50%)
– двостороння	0
Характер ураження	
– одна частка	30 (100%)
Супутні захворювання	
– гіпертонічна хвороба II ст.	1 (3,3%)
– ІХС. Стенокардія напруги II ст. СНІ	1 (3,3%)
– цукровий діабет 2 типу, ст. компенсації	2 (6,6%)
– хронічний пієлонефрит, ст. ремісії	2 (6,6%)

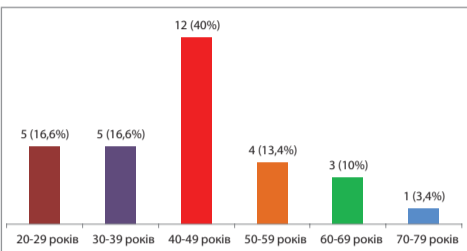


Рис. 1. Розподіл хворих за віком

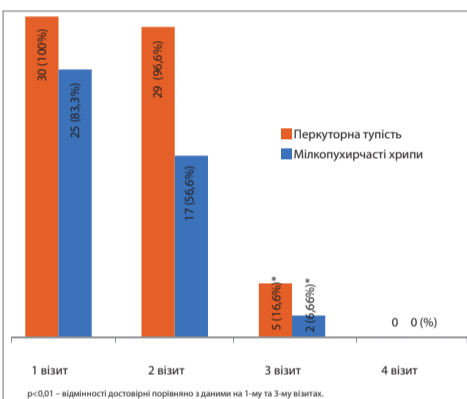


Рис. 2. Динаміка перкуторної тупості та аускультативної картини

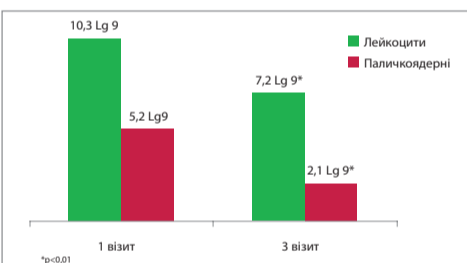


Рис. 3. Динаміка змін загальної кількості лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів

Бактеріологічне дослідження мокротиння з метою оцінки антибактеріальної ефективності ступінчастої терапії проводили на 3-му візиті (2-й день після завершення прийому Цефодоксу). На 3-му візиті хворим також виконували контрольний загальний аналіз крові з формулою, визначення загального білірубіну та його фракцій, АЛТ, АСТ, сечовини та креатиніну, ЕКГ. Рентгенологічне дослідження в динаміці лікування проводили через 3 тиж від початку ступінчастої терапії – 4-й візит.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою t-критерію.

#### Результати та обговорення

За результатами бактеріологічного дослідження мокротиння збудників захворювання вдалось виявити у 11 (36,6%) хворих на ПП. Серед основних патогенів переважав *S. pneumoniae* – 5 (16,6%) пацієнтів; у 3 (10%) хворих виділено *K. pneumoniae*, у 2 (6,6%) – *S. aureus* і в 1 (3,4%) – *H. influenzae*.

Аналіз результатів дослідження свідчить про високу ефективність ступінчастої терапії в лікуванні хворих на ПП. Зокрема, на 2-му та 3-му візитах зафіксовано вірогідне ( $p<0,01$ ) зниження температури тіла: з  $38,4\pm 0,07^\circ\text{C}$  перед лікуванням до  $37,5\pm 0,05^\circ\text{C}$  на 2-му візиті та до  $36,9\pm 0,05^\circ\text{C}$  – на 3-му.

Подібна динаміка спостерігалась і з боку інтоксикаційного синдрому. Якщо до лікування у всіх 30 (100%) пацієнтів інтоксикаційний синдром був виражений, то вже на 2-му візиті симптоми інтоксикації не

спостерігалися у 15 (50%) хворих, а на 3-му – у всіх пацієнтів.

Крім того, було відзначено позитивну динаміку об'єктивного статусу хворих на ПП (перкуторна тупість та аускультативна картина) у ході лікування (рис. 2). Зокрема, на 3-му візиті явища перкуторної тупості зберігалися тільки у 5 (16,6%) пацієнтів, ще у 2 (6,66) хворих визначалися сухі дрібнопухирчасті хрипи. Під час 4-го візиту в усіх 30 (100%) хворих на ПП констатовано відсутність перкуторної тупості та хрипів у легенях.

За результатами контрольного бактеріологічного дослідження мокротиння хворих на ПП не було виявлено жодного збудника захворювання, що також свідчить про ефективність запропонованого лікування. Дані загального аналізу крові з формулою, проведеного під час 3-го візиту, вказують на вірогідне зменшення як загальної кількості лейкоцитів, так і їх юних форм у крові (рис. 3).

Контрольне рентгенологічне дослідження через 3 тиж від початку лікування показало, що у всіх 30 (100%) хворих відбулося розсмоктування інфільтратів у легеневій тканині.

Загальний ефект від проведеного лікування 20 (66%) пацієнтів оцінили як «дуже добре», 10 (34%) хворих – як «добре». Негативних оцінок проведеної ступінчастої терапії ПП не зареєстровано.

Слід зауважити, що під час прийому препаратів за схемою ступінчастої терапії пацієнти не відзначали побічних дій ліків, які б могли призвести до відміни лікарських засобів. У хворих не виявлено негативного впливу антибактеріальних фармакопрепаратів на функцію нирок і печінки, що підтверджено відсутністю вірогідних змін біохімічних показників крові (загального білірубіну та його фракцій, АЛТ, АСТ, сечовини та креатиніну).

#### Висновки

• Ступінчаста антибактеріальна терапія є актуальною сучасною методикою лікування пневмонії, що дає можливість забезпечити високу ефективність терапії і значно знизити вартість лікування.

• Застосування методики ступінчастої терапії для лікування хворих на ПП забезпечує достатню клінічну та лабораторну ефективність.

• Цефодокс (цефподоксим проксетил) – сучасний пероральний цефалоспорин – продемонстрував високу ефективність у лікуванні пацієнтів із ПП, отже, він може з успіхом застосовуватися у схемі проведення ступінчастої антибактеріальної терапії таких хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

# Цефодокс

Суспензія 50 мг/5 мл – 50 мл  
Суспензія 100 мг/5 мл – 50 мл  
Таблетки 100 мг №10  
Таблетки 200 мг №10

Ін'єкції вже в минулому...



Діти від 5 міс до 12 років –  
10 мг/кг/на добу за 2 прийоми  
Дорослі та діти старші 12 років –  
100-200 мг 2 рази на добу

**МЕГАКОМ**  
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію – зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком дає право на одужання.