

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, **А.Э. Багрий**, д.м.н., профессор, **Н.Л. Суворцева**, **Л.И. Древаль**, **А.А. Супрун**, **Г.А. Гончар**, **Н.А. Кононова**, кафедра внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, **И.М. Фуштей**, д.м.н., профессор, **О.А. Савченко**, к.м.н., **И.И. Вдовиченко**, кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, **И.Г. Палий**, д.м.н., профессор, **С.В. Заика**, к.м.н., кафедра внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, **Н.С. Скичко**, **С.В. Куценко**, Винницкая городская поликлиника № 2

Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальной пневмонией

Результаты многоцентрового проспективного открытого исследования ЦЕНТР

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространенное заболевание, являющееся одной из ведущих причин смерти. Так, в мире ВП занимает первое место среди причин смерти от инфекционных заболеваний и шестое – в структуре общей смертности. В Украине ежегодно ВП заболевает около 200 тыс. человек; примерно каждые 45 мин от ВП погибает один больной. Основные подходы к лечебной тактике при ВП в нашей стране регламентируются известным приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», который предусматривает разделение лиц с ВП на четыре группы и установление в соответствии с этим особенностей выбора и характера назначения лекарственных препаратов.

В нем в качестве препаратов выбора в лечении больных ВП, относящихся к III группе (лица с нетяжелым течением ВП, госпитализированные в терапевтические отделения), представлены цефалоспорины II-III поколения (вводимые предпочтительно парентерально), возможно в сочетании с макролидами для приема внутрь. С учетом этого расширение спектра доступных врачу качественных и удобных в применении цефалоспоринов является весьма актуальным.

Недавно выведенный на отечественный фармацевтический рынок препарат Цефодокс представляет собой цефалоспорин III поколения цефподоксима проксетил для перорального применения в виде таблеток, покрытых оболочкой. Цефподоксим обеспечивает бактерицидное действие на большинство видов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу (пенициллиназу). Препарат находит широкое применение в лечении тонзиллита, фарингита, острого и обострений хронического бронхита, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей; может с успехом использоваться в лечении пневмонии.

Нам представилось важным оценить эффективность и переносимость цефподоксима (Цефодокса компании «Мегаком») у больных с ВП.

Методы исследования

Для достижения этой цели мы провели проспективное многоцентровое открытое исследование ЦЕНТР (ЦЕфодокс в лечении внебольничных пневмоний: Тактика у взрослых), в котором приняли участие ряд терапевтических клиник Винницы, Донецка, Запорожья. В исследование были включены 87 пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения с диагнозом ВП нетяжелого течения (III клиническая группа в соответствии с приказом МЗ Украины № 128). Среди них было 36 мужчин и 51 женщина, средний возраст пациентов составил 51,8±18,2 года.

У всех больных, включенных в исследование, был подтвержден диагноз пневмонии с наличием очага инфильтрации на рентгенограмме легких в сочетании не менее чем с двумя из следующих признаков: остро начавшаяся лихорадка, кашель с мокротой, физикальные признаки (характерные перкуторные феномены, фокальные мелкопузырчатые хрипы или крепитация, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз > 10×10⁹/л или палочкоядерный сдвиг >10%. Ни у одного из пациентов не отмечались признаки тяжелой пневмонии (как «большие» критерии – необходимость в проведении искусственной вентиляции легких, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок, острая почечная недостаточность, так и «малые» – частота дыхания 30 в минуту или более, нарушения сознания, систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст., двустороннее или мультилобарное поражение легких, полости распада, плевральный выпот). При оценке тяжести

ВП по шкале CURB-65 сумма баллов у наших пациентов не превышала 2.

Лечение ВП проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в приказе МЗ Украины № 128. С момента госпитализации больных в терапевтическое отделение лечение начинали препаратами цефалоспоринового ряда II-III поколения парентерально (на этом этапе допускалось дополнительное назначение макролидов внутрь). Оценку эффективности этого этапа лечения проводили через 48-72 ч. При гемодинамической стабильности и достижении клинического эффекта (под которым понимали в соответствии с рекомендациями IDSA/ATS по лечению взрослых пациентов с ВП от 2007 г. наличие следующих параметров: температура тела ≤37,8°C, частота сердечных сокращений (ЧСС) ≤100/мин, частота дыхания ≤24/мин, систолическое АД ≥90 мм рт. ст.) больных переводили на прием препарата цефподоксим внутрь (таким образом, лечение осуществляли в режиме ступенчатой терапии step-down). На втором этапе лечения цефподоксим использовали в дозе по 200 мг 2 раза в сутки. При этом дополнительные антибактериальные препараты обычно не использовали, однако при необходимости (на усмотрение врача) они могли применяться. В целом продолжительность применения антибактериальных препаратов у наших пациентов составляла 7-10 дней (ее завершали на 3-5-й день после стойкой нормализации температуры тела).

До включения пациентов в исследование проводили оценку клинического состояния больного, определение степени выраженности дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, ЧСС, АД, частоты дыхания, стандартные общеклинические и биохимические исследования, электрокардиографию, стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бактериологическое исследование мокроты. В ходе исследования на его первом и втором этапах осуществляли ежедневное наблюдение за больным в условиях терапевтического стационара. Повторные общеклинические и бактериологические исследования проводили после завершения антибактериальной терапии. Повторное рентгенологическое исследование выполняли при необходимости (на усмотрение врача). Последний осмотр больного осуществляли через 2 недели после отмены антибактериальных препаратов (обычно – в амбулаторных условиях). Лечение, включавшее применение цефподоксима, считали эффективным при достижении значительного положительного эффекта (с устранением

симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, нормализацией температуры тела), который стойко удерживался через 2 недели после отмены антибактериальной терапии.

Для каждого пациента заполняли формализованную форму отчета о случае. Суммарно в ходе исследования ЦЕНТР для всех пациентов учитывали 4 визита к врачу (1, 3, 8-10-й день и 22-30-й день). Для статистической обработки использовали электронные таблицы Excel-5,0 и пакет статистических программ STATISTICA-6,0 FOR WINDOWS. В зависимости от характера распределения данных использовали параметрические или непараметрические методы. Средние значения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критериев χ² и Фишера. Уровни p<0,05 считали достоверными.

Характеристика больных

В таблице 1 представлена общая характеристика наблюдавшихся больных на момент первого обследования. Как видно из таблицы, среди модифицирующих течение ВП факторов были представлены: возраст более 65 лет – у 43,7%, сахарный диабет 2 типа – у 19,5%, хроническое обструктивное заболевание легких – у 32,2%, хронический алкоголизм/наркомания – у 12,6%, сердечная недостаточность II-III функционального класса – у 9,2% и хроническое заболевание почек II-III стадии – у 12,6% больных. Среди возбудителей ВП были *S. pneumoniae* – в 41,4%, *H. influenzae* – в 26,4% случаев; еще в 32,2% наблюдений возбудитель не идентифицирован.

Результаты

В таблицах 2 и 3 представлены особенности использованных в исследовании ЦЕНТР лечебных режимов, основные результаты лечения, а также динамика некоторых клинико-лабораторных показателей. Как видно из таблицы 2, перевод больных с парентерально вводимых цефалоспоринов на цефподоксим в 62,1% случаев был осуществлен через 2 сут и в 37,9% – через 3 сут. Макролиды для приема внутрь добавляли к лечению в 26,4% случаев.

У наблюдавшихся нами больных ВП, относящихся к III группе, лечение с использованием цефподоксима оказалось эффективным в 93,1% случаев – 81 из 87 больных демонстрировал стойкий значительный положительный эффект, сохранявшийся к финальному визиту к врачу – то есть через 2 недели после отмены антибактериальной терапии.



У 6 больных в ходе лечения возникла необходимость в смене антибактериального препарата, что не позволило говорить об эффективности исходно назначенного лечения у этих лиц. С учетом достаточно высокой частоты модифицирующих течение ВП факторов, представленных у наших больных (табл. 1), отмеченная общая эффективность антибактериальной терапии цефподоксимом может быть расценена как высокая.

Таблица 1. Общая характеристика больных

| Характеристики | Количество больных | |
|---|--------------------|------|
| | Абс. | % |
| Модифицирующие факторы* | | |
| Возраст более 65 лет | 38 | 43,7 |
| Сахарный диабет 2 типа | 17 | 19,5 |
| Хроническое обструктивное заболевание легких | 28 | 32,2 |
| Хронический алкоголизм/наркомания | 11 | 12,6 |
| Сердечная недостаточность II-III функционального класса | 8 | 9,2 |
| Хроническое заболевание почек II-III стадии | 11 | 12,6 |
| Возбудители пневмонии | | |
| <i>S. pneumoniae</i> | 36 | 41,4 |
| <i>H. influenzae</i> | 23 | 26,4 |

* У одного больного могло быть более одного из модифицирующих факторов.

Обращают на себя внимание положительные оценки лечения с использованием цефподоксима, которые были представлены пациентами. 93,1% больных оценили эффективность лечения как хорошую или очень хорошую; те 6,9% больных, оценки которых оказались ниже, как раз и составили лица, у которых потребовалась смена антибактериального препарата в процессе лечения.

Продолжение на стр. 42.

А.И. Дядык, д.м.н. профессор, **А.Э. Багрий**, д.м.н., профессор, **Н.Л. Суровцева**, **Л.И. Древаль**, **А.А. Супрун**, **Г.А. Гончар**, **Н.А. Кононова**, кафедра внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, **И.М. Фуштей**, д.м.н., профессор, **О.А. Савченко**, к.м.н., **И.И. Вдовиченко**, кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, **И.Г. Палий**, д.м.н., профессор, **С.В. Заика**, к.м.н., кафедра внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, **Н.С. Скичко**, **С.В. Куценко**, Винницкая городская поликлиника № 2

Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальной пневмонией

Результаты многоцентрового проспективного открытого исследования ЦЕНТР

Продолжение. Начало на стр. 41.

Таблица 2. Характеристика лечебных режимов и основные результаты лечения

| Характеристики | Количество больных | |
|---|--------------------|-------|
| | Абс. | % |
| Всего больных | 87 | 100,0 |
| Характеристика лечебных режимов | | |
| • Парентеральные цефалоспорины на первом этапе: | | |
| цефтриаксон | 54 | 62,1 |
| другие цефалоспорины II-III поколения | 33 | 37,9 |
| • Перевод больного на прием цефподоксима внутрь 400 мг/сут: | | |
| через 2 сут | 57 | 65,5 |
| через 3 сут | 30 | 34,5 |
| Дополнительное применение макролидов внутрь | 23 | 26,4 |
| Основные результаты лечения | | |
| Лечение с использованием цефподоксима эффективно | 81 | 93,1 |
| • Мнение пациента об эффективности лечения: | | |
| очень хорошая | 26 | 29,9 |
| хорошая | 55 | 63,2 |
| удовлетворительная | 4 | 4,6 |
| неудовлетворительная | 2 | 2,3 |

Таблица 3. Динамика некоторых клинико-лабораторных показателей в процессе лечения (M ± m)

| Показатель | До начала лечения | На момент завершения лечения |
|--|-------------------|------------------------------|
| ЧСС | 98,8±12,9 | 74,2±18,7* |
| Систолическое АД, мм рт. ст | 131,7±29,6 | 130,4±27,3 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст | 83,4±17,6 | 80,6±19,5 |
| Гемоглобин, г/л | 126,3±16,2 | 130,8±19,4 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 31,2±13,2 | 12,6±11,4* |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 86,4±36,7 | 78,7±34,9 |
| Глюкоза крови, ммоль/л | 5,24±1,90 | 5,17±2,11 |
| Активность аланинаминотрансферазы, ммоль/(л·ч) | 0,47±0,21 | 0,39±0,27 |

* Различия между показателями до начала и после лечения достоверны, p<0,05.

Лечение ВП с использованием цефподоксима характеризовалось хорошей переносимостью (табл. 2, 3). Умеренные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота) отмечены лишь в 2 (2,3%) случаях. Ни в одном из случаев не потребовалось изменения лечения из-за развития побочных эффектов. Существенная динамика изучавшихся нами биохимических показателей в ходе лечения не была отмечена.

Для выявления достоверности и силы связи между результатом лечения, с одной стороны, и выделенными модифицирующими течение ВП факторами, а также характером возбудителя, с другой, нами проведен анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона. Положительный результат лечения не зависел от выраженности одышки, наличия или отсутствия сопутствующих хронического обструктивного заболевания легких, сердечной недостаточности, хронического заболевания почек, а также от возбудителя (χ^2 в пределах 1,58-4,19; p>0,05). Отмечена достоверная связь положительного результата лечения с наличием сопутствующего сахарного диабета 2 типа ($\chi^2=12,54$; p<0,01) и с возрастом больных >65 лет ($\chi^2=9,78$; p<0,01).

Выводы

- Применение схемы лечения с использованием Цефодокса (цефподоксима проксетил, представлен компанией «Мегаком») было эффективным у 93,1% больных с ВП, относящихся к III группе.
- Эффективность лечения с использованием Цефодокса была высокой независимо от наличия сопутствующих хронического обструктивного заболевания легких, сердечной недостаточности, хронического заболевания почек и от возбудителя пневмонии. Особенно важно то, что продемонстрирована высокая эффективность лечения при наличии сопутствующего сахарного диабета 2 типа, а также у больных в возрасте более 65 лет.
- Лечение характеризовалось хорошей переносимостью — умеренные по выраженности побочные эффекты развились лишь у 2 (2,3%) больных; ни в одном из случаев не возникла необходимость в отмене лечения из-за развития побочных эффектов.
- Цефодокс представляет собой эффективный и безопасный антибактериальный препарат для лечения внегоспитальной пневмонии, который может широко использоваться у данной категории больных.

Список литературы находится в редакции.



Курение и

По данным Всемирной организации здравоохранения, потребление табака ежегодно приводит к 1,8 млн случаев смерти от онкозаболеваний, 60% из которых приходится на государства с низким и средним уровнем дохода на душу населения. В последние годы практически во всех странах мира отмечается резкое повышение частоты рака легких (РЛ). Если в начале XX в. это заболевание считалось относительно редким, то в настоящее время РЛ входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний. Четко прослеживается связь роста заболеваемости РЛ с увеличением потребления табака. Особенно выделяется в этом плане XX век, когда отмечался бурный рост заболеваемости РЛ. Поскольку РЛ может развиваться на протяжении нескольких десятилетий, пик популярности курения сигарет среди мужчин 1930-1940-х гг. отразился на заболеваемости РЛ, достигшей максимума в 1950-1970-е гг.

Исследования, проведенные в США, показывают, что в этой стране РЛ занял ведущие позиции в структуре заболеваемости населения онкопатологией в 1930-е гг. вслед за значительным увеличением потребления табачных изделий мужским населением в период Первой мировой войны. Подобная тенденция наблюдалась в женской популяции в период Второй мировой войны, соответственно пик заболеваемости РЛ был зарегистрирован в 1960 г., после чего отмечался некоторый спад. Статистический анализ эпидемиологических данных позволил сделать вывод, что с курением связана каждая 6-я смерть в США.

По данным ВОЗ, ежегодно около 3 млн человек в мире умирают вследствие табакокурения. В среднем курильщик теряет 15 лет жизни. Риск умереть от РЛ у курящего мужчины увеличивается в 22 раза, у женщины — в 12 раз по сравнению с людьми, которые никогда не курили.

В последние несколько десятилетий распространенность РЛ приобрела эпидемический характер. Особенно часто данная патология встречается у мужчин старше 45 лет. Хотя сейчас наблюдается небольшое снижение заболеваемости РЛ среди мужчин, этот вид рака все еще является самым распространенным в мужской популяции, в женской — вторым по частоте после рака молочной железы. Поскольку число курящих женщин, особенно молодых, возрастает, тенденция к повышению заболеваемости РЛ среди них, по-видимому, сохранится в ближайшем будущем. В целом на онкопатологию этой локализации приходится около четверти всех случаев смерти от рака.

В настоящее время выделяют следующие основные факторы, которые могут способствовать возникновению РЛ: загрязненность воздуха, хронические воспалительные заболевания легких и, безусловно, курение.

Вдыхание загрязненного воздуха, несомненно, является важным фактором, способствующим увеличению частоты РЛ. Студентам медицинских вузов в качестве примера развития РЛ при вдыхании загрязненного воздуха рассказывают о горняках Шнеебергских копей в Саксонии и Иоахимстальских копей в Богемии: 62% рабочих Шнеебергских копей умерли от РЛ, то же

самое было отмечено и среди горняков Иоахимсталя. Это объяснялось тем, что воздух в рудниках содержал в высокой концентрации частицы кобальта, никеля, железа, мышьяка и урановой смолки, которые обладают канцерогенным действием.

Определенную роль в возникновении РЛ играют хронические воспалительные заболевания легких, которые создают благоприятный фон для развития злокачественных опухолей. И все же основным фактором развития РЛ считают длительное курение: по данным ВОЗ, с ним связано 90% случаев заболевания.

Механизм воздействия табачного дыма на легкие

В 1950-х гг. было установлено, что курение (особенно сигарет) является самой распространенной причиной развития РЛ. Возникновению этой формы рака предшествуют длительные патологические процессы в нижних дыхательных путях, вызванные тем или иным этиологическим фактором. Последний оказывает общее и местное воздействие на слизистую оболочку дыхательных путей, вызывая хронический воспалительный процесс, который под влиянием длительного раздражения может привести к раку.

Изменения в слизистой оболочке бронхов у курильщиков варьируют в зависимости от стажа курения. Слизистая оболочка трахеобронхального дерева у некурящих мужчин в 50-летнем возрасте, исследованная на аутопсии, была минимально изменена. У умеренно курящих были выявлены гиперплазия и утолщение слизистой оболочки, у заядлых курильщиков — не только выраженная метаплазия, но и изменения, характерные для злокачественных новообразований. Подобные результаты были получены во многих исследованиях.

Табачный дым, содержащий частицы дегтя, задерживается в легких, затем абсорбируется слизистой оболочкой дыхательных путей. При этом ультрамикроскопические частицы дыма, содержащиеся в дегте, остаются на стенках альвеол. Они обволакиваются содержимым альвеол и фагоцитируются. Во время продвижения к глотке большинство клеток, содержащих частицы дегтя, разрушается с выделением содержимого. Частицы дыма, содержащие табачный деготь, покрывают слизистую оболочку трахеобронхального дерева.